مقدمة قصيرة جدًّا



لويس ولبرت

علم الأحياء النَّمائي

علم الأحياء النَّمائي

مقدمة قصيرة جدًّا

تأليف
لويس ولبرت

ترجمة
علي حسن السرجاني

مراجعة
محمد فتحي خضر



علم الأحياء النَّمائي

لويس ولبرت

Developmental Biology

Lewis Wolpert

الطبعة الأولى ٢٠١٦م
رقم إيداع ١٥٧٩٨ / ٢٠١٥
جميع الحقوق محفوظة للناشر مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة
المشهرة برقم ٨٨٦٢ بتاريخ ٢٦ / ٨ / ٢٠١٢

مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة
إن مؤسسة هنداوي للتعليم والثقافة غير مسئولة عن آراء المؤلف وأفكاره
وإنما يعبِّر الكتاب عن آراء مؤلفه
٥٤ عمارات الفتح، حي السفارات، مدينة نصر ١١٤٧١، القاهرة
جمهورية مصر العربية
تليفون: ‎+ ٢٠٢ ٢٢٧٠٦٣٥٢‎ **فاكس:** ‎+ ٢٠٢ ٣٥٣٦٥٨٥٣‎
البريد الإلكتروني: hindawi@hindawi.org
الموقع الإلكتروني: http://www.hindawi.org

ولبرت، لويس.
علم الأحياء النَّمائي: مقدمة قصيرة جدًّا/تأليف لويس ولبرت.
تدمك: ٩٧٨ ٩٧٧ ٧٦٨ ٣١٩ ٧

١-الأحياء، علم

أ-العنوان

٥٧٤

تصميم الغلاف: إيهاب سالم.

المحتويات

المقدمة

إنَّ نمونا وتطوُّرنا مِن خلية واحدة، هي البويضة المخصَّبة التي يَبلغ قطرُها جزءًا من عشرة أجزاء من المِّليمتر — أي إنها أصغر من نقطة علامة الوقف — لَهُو أمرٌ مذهلٌ بحق. لدى تلك البويضة جميع المعلومات اللازمة كي تنموَ إلى أن تصبح إنسانًا. وعلى الرغم من أننا نفهم العديد من آليات هذا التطور، لا يزال هناك الكثير من الأشياء التي يكتنفها عدم اليقين.

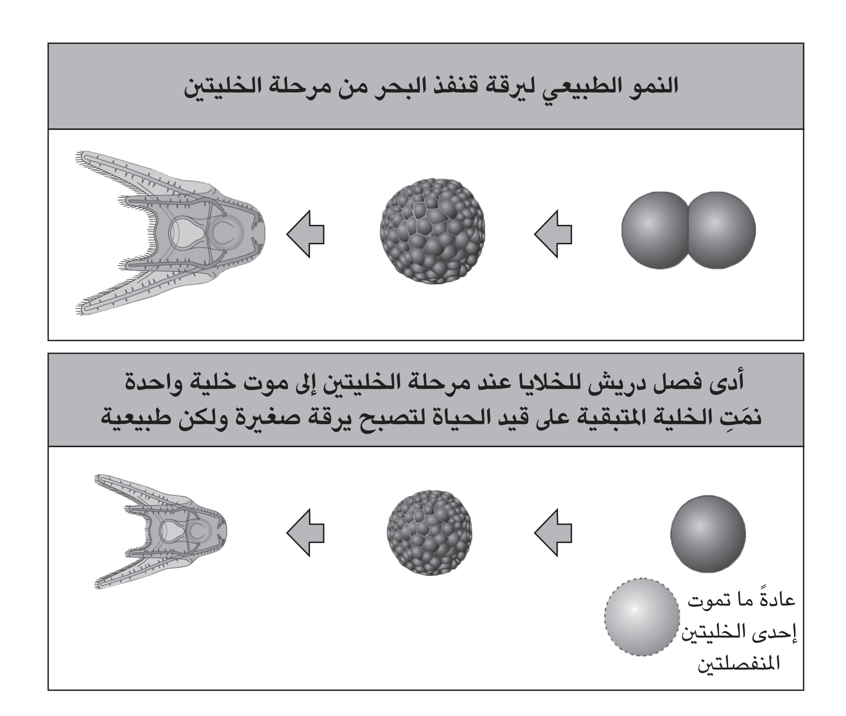
لزمنٍ طويل، أَخْفَتْ تلك البنيةُ التي تنشأ عن انقسام البويضة — والتي تحمل الآن اسم الجنين — إنجازاتِها. بدأ المنهج العلمي في تفسير نمو الجنين وتطوُّره مع أَبُقراط في اليونان، في القرن الخامس قبل الميلاد؛ حيث استخدَم الأفكارَ المتوافرةَ في ذلك الوقت لمحاولة تفسير التطور في ضوء كلٍّ من الحرارة والرطوبة والتجمد. وبعد نحو قرن من الزمان، صاغ الفيلسوف اليوناني أرسطو سؤالًا قُدِّر له أن يسيطر على معظم الأفكار حول النمو حتى نهاية القرن التاسع عشر. أخذ أرسطو في الاعتبار احتمالين؛ أحدهما أن كلَّ شيء في الجنين قد سبق تكوينه منذ البداية، وبكل بساطة أخذ يكبر في الحجم أثناء نمو الجنين. والاحتمال الثاني — الذي كان يفضِّله — هو ظهور بنًى جديدة نشأت تدريجيًّا عن طريق عملية سمَّاها التخلُّق المتوالي، وشَبَّهَهَا مجازيًّا ب «غزل الشبكة». ظلَّت أفكاره مهيمنة لفترة طويلة، حتى مرور عدد لا بأس به من سنوات القرن السابع عشر، إلى أنْ ظَهَر رأيٌ مخالف يقول إن الجنين قد تحدَّد تشكيله سابقًا منذ بدايته. كان الكثير من الناس لا يستطيعون تصديق أنَّ القوى الطبيعية أو الكيميائية يمكنها أن تشكِّل كائنًا حيًّا، مثلنا نحن البشر، بَدْءًا من الجنين. كان الاعتقاد بأن جميع الأجنَّة لها وجود سابق منذ بداية العالم يسير جنبًا إلى جنب مع الاعتقاد بالخلق الإلهي للعالَم وجميع الكائنات

الحية. لم يكن من الممكن حل المشكلة حتى تَحقَّق أحد أعظم الإنجازات في علم الأحياء في نهاية القرن التاسع عشر؛ وهو التسليم بأن الأشياء الحية — بما فيها الأجنَّة — تكوَّنت من خلايا، وأن الجنين تطوَّر من خلية واحدة؛ هي البويضة. تأتي كل الخلايا لدى البالغين من تلك البويضة المخصَّبة بعد انقسامها مراتٍ عديدة. أحد الإنجازات المهمة الأخرى كان اقتراح عالِم الأحياء الألماني أوجست وايزمان أن الذُّرية لا ترث خصائصها من جسم الأب، وإنما من الخلايا الجنسية فقط؛ أيِ البويضات والحيوانات المنوية. ثم في وقت لاحق جاء اكتشاف الحمض الريبوزي النووي المنزوع الأكسجين (الدنا) والجينات وكيف أن هذه الجينات تشفِّر البروتينات، التي تقوم بالتبعية بتحديد سلوك الخلايا.

أثارت تجربة هانز دريش منذ أكثر من ١٠٠ عام مضت مشكلةً كبيرةً؛ وذلك عندما فَصَلَ خَلِيَّتَيْ جنينِ قنفذ البحر بعد بداية انقسام إحداهما عن الأخرى، ونَمَتْ كلٌّ واحدةٍ منهما إلى يَرقة طبيعية ولكنْ أصغر في الحجم (الشكل ١)؛ ومن ثم، كان لدى هذا الجنين المبكر خصائصُ شبه قيادية؛ فكان نمط خلاياه هو نفسَه لكنه موزَّع عبر نطاق مختلف من الأحجام. كما كان ذلك أيضًا أولَ بيان واضح للعملية النمائية المسماة باسم «التنظيم» — وهي قدرة الجنين على استعادة النمو الطبيعي حتى إذا أُزيلَت بعض الأجزاء أو أُعيدَ ترتيبها في وقت مبكر جدًّا من النمو — وقد بينتْ أن مصير الخلايا لا يكون محددًا في مرحلة مبكرة. تنطبق هذه القدرة على النمو بطريقة طبيعية — حتى إذا كان الجنين المبكر أصغر — على التوءمين المتطابقين للإنسان عندما ينقسم الجنين المبكر إلى قسمين.

حقيقة أن الأجنَّة باستطاعتها تنظيم نموها تعني ضمنًا أن الخلايا يجب أن يتفاعل بعضها مع بعض، ولكن الأهمية المحورية للتفاعل بين الخلايا خلال نمو الجنين لم تترسخ في الواقع حتى تم اكتشاف ظاهرة «الحث»، وفيها توجِّه مجموعة من الخلايا نموَّ خليةٍ أو نسيجٍ مجاورٍ. تم إثبات أهمية الحث والتفاعلات بين الخلوية الأخرى في النمو بشكل كبير عام ١٩٢٤، عندما قام هانز سبيمان ومساعدته هيلدا مانجولد بإجراء تجربة زرع شهيرة في أجنَّة البرمائيات. وقد أظهر الباحثان أن الجنين الثاني الجزئي يمكن حثُّه عن طريق تطعيم منطقة صغيرة واحدة من جنين مبكِّر لسمندل الماء في جنين آخر يكون في نفس المرحلة. ويُطلَق على هذه المنطقة الآن منظِّم سبيمان.

يُعد نمو الكائنات المتعددة الخلايا من البويضة المخصَّبة انتصارًا باهرًا للتطور؛ حيث تنقسم البويضة المخصَّبة للإنسان منتجةً عِدَّةَ ملايين من الخلايا، التي تكوِّن بنًى معقدة ومتنوعة مثل الأعين والأذرع والقلوب والأدمغة. يثير هذا الإنجاز الهائل العديدَ



شكل ١: تجربة دريش على أجنَّة قنفذ البحر، التي أظهرت لأول مرة ظاهرة التنظيم. بعد فصل الخلايا عند مرحلة الخليتين، عادة ما تموت إحدى الخليتين وتنمو الخلية المتبقية إلى أن تصبح يرقة طبيعية صغيرة ولكن كاملة.

من الأسئلة؛ مثل: كيف تصير الخلايا الناشئة عن انقسام البويضة المخصَّبة مختلفةً بعضها عن بعض؟ كيف تنتظم الخلايا لتصبح بِنًى مثل الأطراف والأدمغة؟ ما الذي يتحكَّم في سلوك الخلايا المنفردة من أجل أن تُظهر مثل هذه الأنماط ذات الدرجة العالية من التنظيم؟ كيف تكون التعليمات المنظِّمة للنمو مدمجةً داخل البويضة، وعلى وجه الخصوص، داخل الجينات؟ يأتي الكثير من الإثارة حول علم الأحياء النمائي اليوم من تزايُد فهمنا للكيفية التي توجِّه بها البروتيناتُ العملياتِ النمائيةَ هذه؛ حيث تتحكَّم آلاف الجينات في النمو عن طريق التحكُّم في تحديد البروتينات الواجب صُنعها في المكان المناسب وفي التوقيت المناسب.

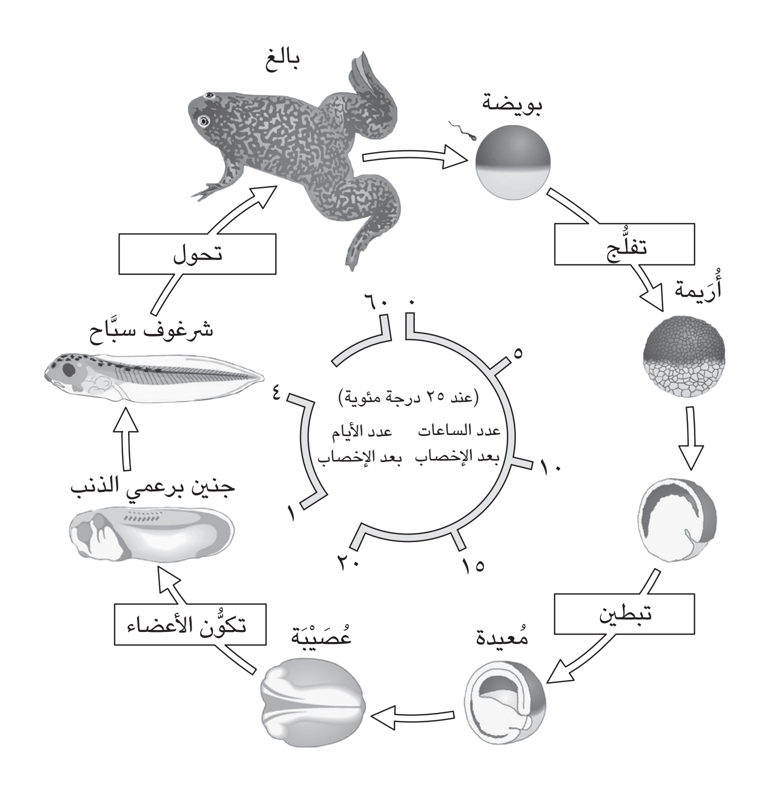
أحد الأهداف هو أن نفهم عملية نمو الإنسان؛ كي نصل إلى فهم السبب وراء حدوث أخطاء فيها في بعض الأحيان، فلماذا تفشل ولادة الجنين؟ ولماذا يولد المولود وبه تشوُّهات؟ من الممكن أن تؤدي الطفرات التي تصيب الجينات إلى نموٍّ غير طبيعي، مثلها في ذلك مثل العوامل البيئية كالعقاقير والالتهابات. وهناك مجال آخر للبحث الطبي متعلق بعلم الأحياء النمائي؛ هو الطب التجديدي، الذي يبحث في كيفية استعمال الخلايا لإصلاح الأنسجة والأعضاء التالفة. يتمحور الطب التجديدي حاليًّا حول «الخلايا الجِذعية»، التي لها عديد من خصائص الخلايا الجنينية، مثل القدرة على التكاثر والنمو إلى مجموعة مختلفة من الأنسجة.

اختير عدد صغير نسبيًّا من الحيوانات لعمل دراسة مكثفة حول نمو الأجنَّة؛ لأن هذه الحيوانات كانت قابلة للتعديل التجريبي، أو التحليل الجيني؛ وهذا هو السبب في أن الضفدع الأفريقي «زينوبس ليفيس»، ودودة الربداء الرشيقة الخيطية «كينورابديتيس إليجانس»، وذبابة الفاكهة «دروسوفيلا ميلانوجاستر»، وسمكة الزرد، والفرخ، والفأر؛ لها هذه الأهمية الكبيرة في علم الأحياء النمائي. وبالمثل فإن العمل على النوع «أرابيدوبسيس تاليانا» من العشب الشبيه بالخردل كَشَفَ العديدَ من ملامح النمو لدى النبات. يمكن أن يساعد فهم عملية النمو في أحد الكائنات الحية في إلقاء الضوء على عمليات مماثلة في كائنات أخرى؛ على سبيل المثال، أدى تحديد الجينات التي تسيطر على النمو المبكر للجنين في الذبابة إلى اكتشاف أن الجينات ذات الصلة يمكن استخدامها بطرق مماثلة في نمو الفقاريات، بما في ذلك البشر. لكلٍّ نوعٍ من الكائنات الحية مميزات وعيوب كنموذج للنمو؛ فالذباب يكون رائعًا لعلم الوراثة، بينما تكون أجنَّة الضفدع والفرخ أكثر تحمُّلًا للتعديلات الجراحية، ويسهل تعامل المجرِّب معها في جميع مراحل نموها، خلافًا لأجنَّة الثدييات. تشبه أجنَّةُ الفرخ كثيرًا أجنَّةَ الثدييات في المسار النمائي العام، ولكنها أسهل في التعامل معها؛ إذ يمكن ملاحظة الكثير من خلال عمل ثقب يعمل كنافذة في قشرة البيضة بكل بساطة، ويمكن أيضًا استزراع الجنين خارج القشرة. يكون نمو الفأر مختفيًا عن الأنظار ويمكن متابعته فقط عن طريق عزل الأجنَّة عند المراحل المختلفة. ومع ذلك، أصبح الفأر هو الحيوان النموذجي لدراسة نمو الثدييات، وكان هو أولَ حيوان ثدييٍّ بعد الإنسان يتم تحديد التتابع الجيني الكامل له، ويُستخدم على نطاق واسع في دراسة الوراثة. تُعتبر سمكة الزرد إضافةً حديثة إلى القائمة المختارة لنماذج أنظمة الفقاريات؛ فمن السهل عليها التكاثر بأعداد كبيرة، وتكون الأجنَّة شفافةً؛ ممَّا يسهِّل متابعة الانقسام الخلوي

وتحركات الأنسجة بمجرد النظر، ولديها إمكانات كبيرة للفحوص الوراثية. أما الدودة الخيطية فلديها ميزة عظمى تكمن في احتوائها على عدد ثابت من الخلايا قدره ٩٥٩، ويمكن متابعة نمو كل خلية منها.

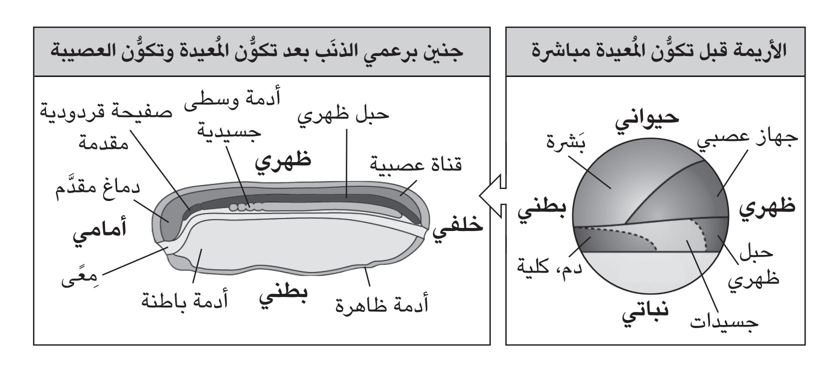
يُعَد الضفدع مثالًا يوضح بعضًا من السمات الرئيسية في نمو الفقاريات (الشكل ٢)؛ حيث تكون البويضة غير المخصَّبة عبارةً عن خلية كبيرة لاحتوائها على كمية كبيرة من المُحِّ، وبعد إخصاب البويضة بالحيوان المنوي تندمج نواتا الذكر والأنثى، وتبدأ بعد ذلك عملية «التفلُّج». التفلُّجات هي انقسامات لا تنمو فيها الخلايا بين كل انقسام؛ ومن ثَمَّ بعد عدة تفلجات متتالية تصبح الخلايا أصغر في الحجم. بعد حوالي ١٢ دورةَ انقسامٍ، يُسمَّى الجنين حينئذٍ بالأُرَيْمة؛ وهي تتكون من خلايا عديدة صغيرة تحيط بفراغ مملوء بسائل فوق الخلايا المُحِّية الكبرى. تنشأ من هذه الخلايا الطبقاتُ الثلاث الجنسية التي تكوِّن الأدمة الظاهرة، والأدمة الباطنة، والأدمة الوسطى للجنين، وجميعها ما زالت تقع على سطح الجنين. سوف تشكِّل المنطقة العليا — الأدمة الظاهرة — كلًّا من بشرة الجلد والجهاز العصبي؛ وتشكِّل الأدمةُ الباطنةُ الأمعاءَ؛ وتشكِّل الأدمةُ الوسطى الأجزاءَ الداخليةَ مثل الهيكل العظمي. أثناء المرحلة التالية — وتسمَّى «تكوُّن المعيدة» — تحدث إعادة ترتيب مثيرة للخلايا، تنتقل خلالها الأدمة الباطنة والأدمة الوسطى للداخل، من خلال منطقة صغيرة تُعرف بمَسَمِّ الأُرَيْمة، وبهذا تكون خطة الجسم الأساسية للشرغوف قد تحددت. وتبقى الأدمة الظاهرة في الناحية الخارجية.

داخليًّا، ينشأ عن الأدمة الوسطى بنية تشبه القصبة تسمى الحبل الظهري، وهي تمتد من الرأس إلى الذيل؛ وسوف ينمو الجهاز العصبي في وقت لاحق أعلى الحبل الظهري، الذي يختفي حينئذٍ. توجد على أحد جانبي الحبل الظهري كتل مجزأة من الأدمة الوسطى تُدعى جُسيدات، وهي التي سينشأ عنها العضلات والعمود الفقري. وبعد تكوُّن المُعيدة بفترة وجيزة، تنطوي الأدمة الظاهرة الموجودة فوق الحبل الظهري لتكوِّن الأنبوب العصبي، الذي ينشأ عنه المخ والحبل الشوكي؛ وهي عملية تسمَّى «تكوُّن العُصيبة». وبحلول ذلك الوقت، تتحدد الأعضاء الأخرى مثل الأطراف والعينين في أماكنها المستقبلية، ولكنها تنمو فقط في وقت لاحق، أثناء تكوُّن الأعضاء. وخلال تكوُّن الأعضاء تتمايز الخلايا إلى كلٍّ من العضلات والغضاريف والخلايا العصبية. وفي غضون ٤٨ ساعة يصبح الجنين شرغوفًا يتغذَّى ولديه السمات النموذجية للحيوانات الفقارية.



شكل ٢: دورة حياة الضفدع الأفريقي ذي أصبع القدم المخلبية «زينوبس ليفيس».

في مرحلة الأُرَيمة، من الممكن عمل خريطة النشأة للجنين (الشكل ٣). توضِّح هذه الخريطة ما ستتطور المناطق المختلفة من الأُرَيْمة إليه فيما بعد، وهي تنشأ عن طريق تصنيف الخلايا في هذه المرحلة ثم متابعة تطورها اللاحق. كما نرى في الشكل، توجد المناطق الداخلية، مثل الأديم الباطن، على السطح الخارجي للجنين، وسوف تنتقل إلى الداخل أثناء تكوُّن المُعيدة. يكون مصير كثير من الخلايا غيرَ محدد في هذه المرحلة، وإذا ما نُقلت إلى منطقة أخرى، فقد تنمو الخلايا طِبقًا لمكانها الجديد. لكن مع مرور الوقت يصبح مصيرها محددًا. إذا أُخذت المنطقة من الأُرَيْمة التي تنشأ عنها عادةً العينُ وطُعِّمَت في منطقة الجذع لدى مرحلة متأخرة عنها قليلًا — مرحلة العُصيبة — فإن الطُّعم يُنشئ



شكل ٣: خريطة النشأة لأُرَيْمة الضفدع مبينة الأنسجة التي سوف تنشأ في جنين برعمي الذنَب. بعد تكوُّن المُعيدة وتكوُّن العُصيبة، يستطيل الجنين ويأخذ شكل الشرغوف.

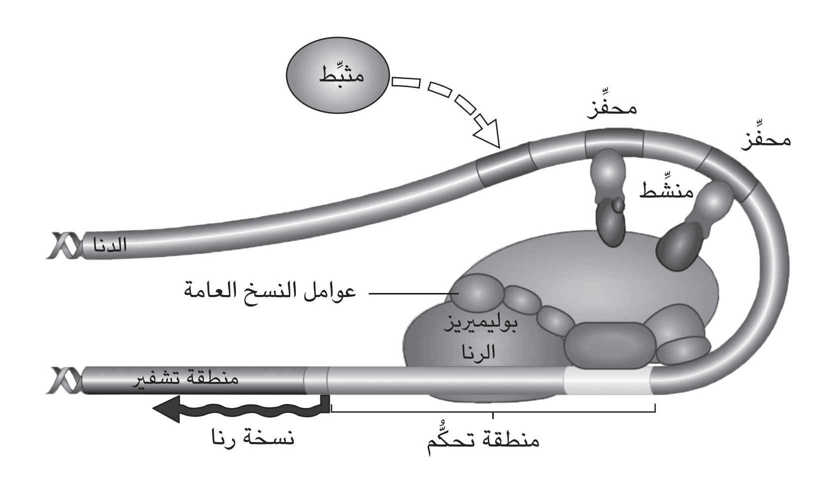
بِنًى مطابقة للموقع الجديد، مثل الحبل الظهري والجسيدات. ولكن إذا طُعِّمَت منطقة العين من العصيبة في منطقة الجذع فإنها تنمو كبنية تشبه العين؛ حيث إنها في هذه المرحلة المتأخرة يكون مصيرها قد أصبح محددًا. الأجنَّة المبكرة للفقاريات لديها مقدرة كبيرة على التنظيم عند إزالة قِطَعٍ أو زرعها في أجزاء أخرى من نفس الجنين. وهذا يدل على مرونة نمائية كبيرة في هذه المرحلة المبكرة، وأيضًا أن المصير الفعلي المحدد للخلايا يعتمد بشكل كبير على الإشارات التي تستقبلها من الخلايا المجاورة.

الفصل الأول

الخلايا

يحدث النمو نتيجة السلوك المُنسَّق للخلايا، الذي يكاد يكون بالكامل محددًا بنوع البروتينات التي تحتوي عليها الخلية. تَكُون الخلايا داخل الجنين صغيرة ومحاطة بغشاء خلوي يحدد نوع الجزيئات التي يُسمح لها بالدخول أو الخروج من خلاله. يوجد داخل الخلية عدد من المكونات الصغرى محاطة بغشاء مثل المتقدرات (ميتوكوندريا) التي تُنتج الطاقة للخلية، ونواة الخلية التي تحتوي على الصبغيات (الكروموسومات). تحتوي الكروموسومات على الحمض النووي (الدنا) الذي يكوِّن «الجينات» التي تشفِّر البروتينات. نحن البشر لدينا حوالي ٢٥ ألف جين.

البروتينات سلاسل طويلة من ٢٠ نوعًا مختلفًا من وحدات الأحماض الأمينية الفرعية، ويحدد نسقُ تتابعها شكلَ البروتين ووظيفته، على سبيل المثال، كإنزيم أو بروتين عضلة. وكل ضفيرة دنا هي أيضًا سلسلة من أربعة أنواع مختلفة من الوحدات الفرعية المعروفة باسم نيوكليوتيدات. يعمل الدنا كمنطقة تشفير للبروتينات؛ حيث يوجد لكل نوع من البروتينات سلسلة من الدنا — جين — تشفِّر تتابع الأحماض الأمينية في بروتينٍ ما. هذا النظام أقرب شبهًا بشفرة مورس؛ حيث ترمز النقاط والشُّرَط لكل حرف من حروف الأبجدية. إن تتابع نيوكليوتيدات الدنا — وتُقرأ ثلاثة في المرة الواحدة — يتوافق مع تتابع الأحماض الأمينية الموجودة على طول البروتين؛ فكل مجموعة مكوَّنة من ثلاثة نيوكليوتيدات تشفِّر أحد الأحماض الأمينية. عندما يكون الجين نشطًا، يتم نَسْخ تتابع الدنا الخاص به أولًا إلى جزيء وسيط، هو الحمض النووي الريبوزي (الرنا) المرسال، ويستخدم هذا كقالب لتخليق البروتين، باستعمال رمز مماثل من ثلاثة نيوكليوتيدات لكل حمض أميني في البروتين.



شكل ١-١: نَسْخ الجين يتم بواسطة بوليميريز الرنا، وهذه العملية تنظِّمها بروتينات (عوامل نَسْخ) ترتبط مع مناطق التحكُّم على الجين، وهي التي من الممكن أن تكون قريبة من منطقة التشفير أو على مسافات بعيدة منها، مثل المحفزات الموضحة هنا.

تعتمد إمكانية نَسْخ الجين إلى رنا مرسال على ارتباط بروتينات مخصوصة — تُعرف باسم «عوامل النَّسْخ» — بمناطق تحكُّم مخصوصة في الدنا (الشكل ١-١). لا تُشفِّر مناطق التحكم هذه البروتينات، لكنها توفِّر مواقع تعرُّف لعوامل النسخ، والآلة البروتينية (بوليميريز الرنا) التي تنسخ الشفرة من الدنا إلى الرنا المرسال. توجد بعض مناطق التحكم بجوار منطقة التشفير، بينما قد يكون البعض الآخر بعيدًا. يمكن نسخ الجين فقط إذا كانت مناطق التحكم الصحيحة مشغولة بعوامل النسخ المناسبة. يبقى الجين نَشِطًا (في وضع التشغيل) ما دامت مناطقُ التحكمِ نَشِطةً. ومناطق التحكم هذه لها أهمية كبيرة للغاية؛ فيمكن لبروتين عامل النسخ الذي أنتجه جين واحد أن يُنشِّط (أو حتى يعطِّل) جيناتٍ أخرى عديدةً؛ وبذلك يتم تجهيز شبكة من التفاعلات بين الجينات تقوم بتحديد سلوك الخلايا وكيفية تغيرها بمرور الوقت. بعض الجينات لا تشفِّر البروتينات، ولكنها عوضًا عن ذلك تشفِّر جزيئات الرنا المتناهية الصغر، وهي جزيئات رنا صغيرة تتدخَّل في ترجمة رنا مرسال معيَّن إلى بروتين.

من الممكن أن تَحدث طفرةٌ (تغيير) في تتابع نيوكليوتيدات الدنا في منطقة التشفير الخاصة بأحد الجينات؛ وبذلك تُغيِّر التتابعَ الطبيعيَّ للأحماض الأمينية للبروتين الذي تُشفِّره، وقد يغيِّر هذا من خاصية البروتين — بتغيير الكيفية التي ينطوي بها أو بتغيير وظائفه — ومن الممكن أن يؤدي ذلك إلى إنتاج بروتين به خلل؛ ما يترتب عليه تبعات جِدية إيجابية أو سلبية فيما يتعلق بسلوك الخلية. إن الطفرات التي تغيِّر وظيفة البروتين في خلايا البويضة أو الحيوان المنوي هي أساس التطور؛ لأن الطفرة سيتم تمريرها للجيل التالي. من الممكن أيضًا أن تؤثر الطفرات في مناطق تحكُّم الدنا في سلوك الخلية؛ لأنها تحدد متى وفي أي خلية يُنشَّط الجين ليكون من الممكن ترجمته إلى بروتين.

العمليات الرئيسية المشاركة في النمو هي: «تشكيل الأنماط» و«التخلُّق»؛ بمعنى التغير في الشكل، وتمايُز الخلايا الذي بموجبه تنمو أنواع مختلفة من الخلايا، ونمو الخلايا في الحجم. تشمل هذه العمليات أنشطة الخلية، التي تتحدد بنوع البروتينات الموجودة في الخلية. تتحكَّم الجينات في سلوك الخلية عن طريق التحكُّم في التوقيت والموضع اللذين يتم فيهما تخليق البروتينات، ويوفر سلوك الخلية الصلة بين عمل الجينات والعمليات النمائية. ويتحدد ما تفعله الخلية بشكل كبير بأنواع البروتينات التي تحتوي عليها؛ فيعمل الهيموجلوبين الموجود في خلايا الدم الحمراء على تمكينها من نقل الأكسجين، وتفرز الخلايا المبطنة لأمعاء الفقاريات إنزيماتٍ متخصصةً للهضم. تتطلب هذه الأنشطة بروتيناتٍ متخصصةً ليس لها دور في أنشطة «التدبير المنزلي» التي تشترك فيها كل الخلايا وتُبقيها على قيد الحياة وعاملة. تشمل أنشطة التدبير المنزلي إنتاج الطاقة والمسارات الأيضية التي تدخل في هدم وبناء الجزيئات الضرورية لحياة الخلية. ما يهمنا في النمو بالأساس هو تلك البروتينات التي تجعل الخلايا يختلف بعضها عن بعض، وتجعلها تنفِّذ الأنشطة اللازمة لنمو الجنين. وتُشفِّر الجينات النمائية عادة البروتينات المشاركة في تنظيم سلوك الخلية.

تحتوي البويضة المخصَّبة على جميع المعلومات اللازمة لنمو الجنين. كيف إذن يتم تفسير هذه المعلومات من أجل تكوين الجنين؟ هل يحتوي الدنا على وصف كامل للكائن الحي الذي سينشأ عنها؛ هل هو مخطط تفصيلي للكائن الحي؟ الجواب هو لا. بدلًا من ذلك، فإن البويضة تحتوي على برنامج تعليمات لعمل الكائن الحي — برنامج مولِّد — يحدد أين ومتى يتم تصنيع البروتينات المختلفة؛ وبناءً عليه يتحكَّم في كيفية تصرف الخلايا. إن أي برنامج وصفي، مثل مخطط العمل أو خطته، يصف الشيء ببعض

التفاصيل، بينما يصف البرنامج المولِّد كيفية صنع الشيء. تختلف البرامج الخاصة بالشيء عينِه اختلافًا كبيرًا. لنأخذْ كمثال توضيحي فنَّ طي الورق «أوريجامي»، عند طي قطعة من الورق في اتجاهات مختلفة، من السهل جدًّا عمل قبعة ورقية أو طائر من صفحة ورق واحدة، في حين أن وصف الشكل النهائي بأي قدر من التفصيل بوضع علامات تحدد المناطق على قطعة مسطحة من الورق هو في الحقيقة أمر صعب جدًّا، ولا يساعد كثيرًا في شرح كيف يتم تحقيق ذلك. الأكثر فائدة وسهولة في الصياغة هو وضع تعليمات حول كيفية طي الورقة؛ والسبب في ذلك أن التعليمات البسيطة حول الطي لها نتائج معقدة تتعلق بالحيِّز المكاني. وبالمثل، أثناء عملية النمو تعمل الجينات على بدء حركة تسلسلية من الأحداث التي يمكنها أن تُحدث تغييرات عميقة في الجنين. لنا إذن أن نفكر في المعلومات الوراثية الموجودة داخل البويضة المخصبة على أنها مماثلة لتعليمات الطي في الأوريجامي؛ فكلتاهما تحتوي على برنامج مولِّد لعمل بنية معينة.

تكون الخلايا، بطريقةٍ ما، أكثر تعقيدًا من الجنين نفسه؛ فهناك الآلاف من البروتينات المختلفة والعديد من نسخ البروتينات في معظم خلايا الجنين، وتحتوي شبكة التفاعلات بين البروتينات والدنا داخل أي خلية منفردة على عناصر تَفُوق في الكثرة والتعقيد تلك التفاعلات بين خلايا الجنين الآخِذ في النمو. وهذه الخلايا تتَّسم بذكاءٍ يفوق ما يعتقده أيُّ شخصٍ بشأنها. وكل نشاط أساسي من أنشطة الخلية له علاقة بالنمو — مثل كيف تستجيب للإشارات الخارجية إما بالانقسام إلى خليتين أو بالحركة — يكون نتيجةَ تفاعلاتٍ داخلية بين العديد من البروتينات المختلفة التي يختلف تركيبها بمرور الوقت وباختلاف مواضعها داخل الخلية.

السؤال المحيِّر هو: كم يبلغ عدد الجينات النمائية داخل الحجم الكلي للجينوم البشري؛ تلك الجينات التي تلزم بالتحديد لعملية النمو في الجنين؟ تقدير هذا ليس بالأمر الهيِّن. في الدودة الخيطية يلزم على الأقل ٥٠ جينًا معينًا لتكوين تركيب تناسلي صغير يعرف باسم الفَرْج، وهذا عدد صغير جدًّا إذا قورن بآلاف الجينات النشِطَة في نفس الوقت؛ بعضٌ منها ضروري للنمو من حيث إنها ضرورية للحفاظ على الحياة، ولكنها توفر قلة من المعلومات — أو لا توفر معلومات من الأساس — تؤثر على مسار النمو. تقترح بعض الدراسات أنه في كائن حيٍّ لديه ٢٠ ألف جين من الجينات، ربما يكون ١٠٪ تقريبًا منها له دور مباشر في النمو.

لذلك نجد أن من الأهداف الرئيسية لعلم الأحياء النمائي فهمَ كيفية تحكُّم الجينات في نمو الجنين، وللقيام بذلك علينا أن نحدد أولًا أي الجينات — من آلاف الجينات

العديدة في الكائن الحي — لها دور أساسي ومحدد في التحكم في النمو. النقطة العامة للانطلاق، هي تحديد وخلق طفرات في الدنا من شأنها تعديل النمو بطريقة محددة ومعلومة. تم إنتاج العديد من الطفرات النمائية بواسطة إحداث طفرات عشوائية في أعداد كبيرة من الكائنات الحية النموذجية، باستخدام المعالجات الكيميائية أو التعرض للأشعة السينية، ثم الكشف عن الجينات الطافرة التي لها أهمية نمائية. وقد تم تحديد الكثير من الجينات النمائية باستخدام تقنيات وراثية ومعلوماتية حيوية حديثة. كان للمقارنة المباشرة لتتابعات الدنا مع الجينات المعروفة في كائنات حية نموذجية فائدةٌ كبيرة للغاية في تحديد الجينات النمائية في الإنسان. تفيدنا دراسات التوائم أيضًا؛ فعلى الرغم من امتلاكهم لجينات متطابقة، يمكن للتوائم المتطابقة تطوير اختلافات كبيرة بسبب التعرض لتأثيرات داخل الرحم وأثناء الكبر، وتميل هذه التأثيرات إلى أن تصبح أكثر وضوحًا مع التقدم في السن.

يمكن أن يتحدد مصير مجموعة من الخلايا في الجنين المبكر بواسطة الإشارات الآتية من خلايا أخرى. في الواقع، قليل جدًّا من الإشارات يدخل الخلايا؛ إذ تنتقل معظم الإشارات من خلال الفراغ الموجود خارج الخلايا على شكل بروتينات تفرزها إحدى الخلايا وتلتقطها خلية أخرى. وقد تتفاعل الخلايا بعضها مع بعض مباشرة بواسطة الجزيئات الموجودة على سطحها. وفي كلتا الحالتين يتم استقبال الإشارة على وجه العموم بواسطة بروتينات مستقبِلة في الغشاء الخلوي ثم يتم نقلها بعد ذلك عن طريق بروتينات أخرى مُصدِرة لإشارات داخل الخلية لإنتاج الاستجابة الخلوية، عادةً من خلال تشغيل الجينات أو تعطيلها. تُعرف هذه العملية باستنقال الإشارات. يمكن لهذه المسارات أن تكون معقدة جدًّا، ويمكن تشبيهها برسم كاريكاتوري لروبي جولدبيرج يظهر فيه رجل لديه آلية ترفع مظلَّته عندما تمطر السماء: يتسبب المطر أولًا في تمدد برقوقة مجففة ومن ثم إشعال ولاعة تشعل نارًا تجعل الماء يغلي في غلاية تصفِّر فيزعج الصفير قردًا يقفز إلى أرجوحة تقطع حبل الإفراج عن الطيور التي عندما تطير ترفع المظلة. هذا التعقيد في مسار استنقال الإشارات يعني أنه يمكن تغييرها مع نمو الخلية بحيث يكون لنفس الإشارة أثرٌ مختلف على الخلايا المختلفة.

تعتمد كيفية استجابة أيِّ خلية لإشارة معينة على حالتها الداخلية، وهذه الحالة يمكن أن تعكس التاريخ النمائي للخلية؛ فالخلايا لديها ذاكرة جيدة؛ ومن ثم يمكن أن تستجيب الخلايا المختلفة للإشارة نفسها بطرق مختلفة جدًّا. يمكن إذن استخدام الإشارة نفسها مرةً تلوَ الأخرى في الجنين النامي؛ ولذلك يوجد قليل من بروتينات الإشارة.

أدَّت تقنيات علم الأحياء الجزيئي وعلم الوراثة إلى إحداث ثورة في دراسة علم الأحياء النمائي على مدى العقود القليلة الماضية. تُستخدم أيضًا أساليبُ لتحديد كلِّ الجينات المشارِكة في أيِّ عملية نمائية بعينها. يمكن التعرُّف على جميع الجينات الموصوفة في نسيج معين أو في مرحلة معينة من النمو عن طريق إجراء مسح شامل للمخزون الوراثي يُظهر تعبير الجينات. تُمكِّن هذه التقنية من قياس كميات نسخ الرنا المرسال للآلاف من الجينات في وقت واحد. من التقنيات المتقدمة الأخرى التحسنُ الكبيرُ في مجال التصوير المجهري بمساعدة الحاسوب، وتطوير الواسمات الفلورية في نطاق واسع من الألوان، التي سمحت بتصوير الأجنَّة الحية وإمكانية متابعة الطعوم.

الفصل الثاني

الفقاريات

رغم الاختلافات العديدة في الشكل الخارجي بين الفقاريات المختلفة، فإنها جميعًا تمتلك خطة جسم أساسية متشابهة؛ العظام الظهرية المجزَّأة أو العمود الفقري الذي يحيط بالحبل الشوكي، والدماغ المغلف بجمجمة عظمية أو غضروفية. هذه البِنى تعدُّ علامةً على المحور الأمامي-الخلفي مع وجود الرأس في النهاية الأمامية. وللفقاريات أيضًا محور ظهري-بطني مميز يمتد من الظهر إلى البطن؛ فيمتد الحبل الشوكي على طول الناحية الظهرية، بينما يميز الفم الناحية البطنية. يحدِّد المحوران، الأمامي-الخلفي والظهري-البطني، معًا الجانب الأيمن والجانب الأيسر للحيوان. لدى الفقاريات تناظر عامٌّ ثنائيُّ الجانب من الناحية الخارجية حول خط الوسط الظهري؛ بحيث يكون الجانبان الأيمن والأيسر كالشيء وصورته في المرآة، بالرغم من أن بعض الأعضاء الداخلية مثل القلب والكبد ليست متناظرة. وتُعَد كيفية تحديد هذه المحاور في الجنين مسألة رئيسية.

تمر أجنَّة الفقاريات جميعها بمجموعة متشابهة بشكل عام من المراحل النمائية، والاختلافات تتعلَّق جزئيًّا بكيف ومتى تتحدد المحاور، وكيف يتغذَّى الجنين. يوفر المُحُّ جميع العناصر الغذائية لنمو جنين الأسماك والبرمائيات والزواحف والطيور، وللعدد الصغير من الثدييات التي تبيض مثل خُلْدِ الماء. وعلى النقيض من ذلك، تكون بويضات معظم الثدييات صغيرة عديمة المُح، ويتم تغذية الجنين في الأيام القليلة الأولى على السوائل من الأم. تطور أجنَّة الفقاريات الثديية أغشية خارجية متخصصة تحيط بها وتحميها، وتتلقى من خلالها التغذية من الأم عن طريق المشيمة.

بعد الإخصاب تمر البويضة بعدد من الانقسامات الخلوية تُعرف باسم التفلُّج، وهي في الضفدع تشكل الأُرَيْمة الكروية، ولكن في الفرخ أو الثدييات لا يكون التركيب

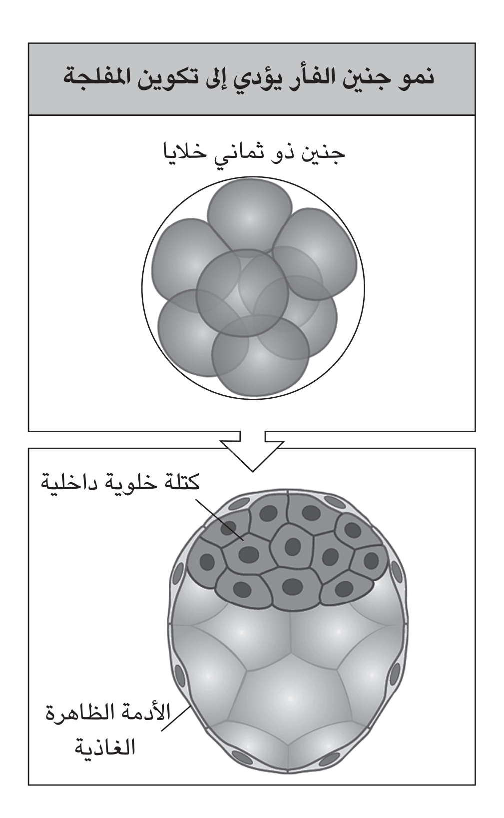
المقابل كرة مجوفة، وإنما يكون عبارة عن طبقة من الخلايا تسمَّى «الأديم الظاهر». ومثل الأُرَيْمة، يكوِّن الأديمُ الظاهر الطبقاتِ الثلاث للجنين (الأدمة الظاهرة والأدمة الوسطى والأدمة الباطنة) أثناء تكوُّن المُعيدة.

يمكن ملاحظة هذا في عملية نمو الفرخ؛ حيث ينمو جنين الدجاج المبكِّر كقرص مسطح من الخلايا — الأديم الظاهر — يغطي كمية كبيرة من المُح. بعد تخصيب خلية البويضة الكبيرة المُحِّيَّة، فإنها تشرع في انقسامات خلوية بينما هي ما زالت في قناة البويضات داخل الدجاجة. وخلال مرورها أسفل قناة البويضات في ٢٠ ساعة، تصبح البويضة محاطةً ببياض البيض وقشرة البيضة. في الوقت الذي تضع فيه الدجاجة البيضة يكون الجنين محتويًا على حوالي ٢٠ ألفَ خلية إلى ٦٠ ألفًا.

تكون بويضات الثدييات أصغر كثيرًا من بويضات الدجاج أو الضفادع، ولا تحتوي على مُحٍّ. تسقط البويضة غير المخصبة من المِبيض إلى قناة البويضات وتُحاط بغطاءٍ خارجي للحماية. يحدث الإخصاب في قناة البويضات ويبدأ التفلُّج. لا توجد علامة واضحة على وجود محاور في بويضة الفأرة، وتتعارض الطريقة التنظيمية الدقيقة للنمو المبكر لجنين الفأر مع الرأي القائل بأهمية المحدِّدات الأمومية. ينشأ عن التفلُّجات المبكِّرة مجموعتان متميزتان من الخلايا؛ الأدمة الظاهرة الغاذية وكتلة الخلايا الداخلية (الشكل ٢-١). ستقوم الأدمة الظاهرية الغاذية بتكوين بِنًى خارج الجنين مثل المشيمة، التي من خلالها يحصل الجنين على الغذاء من الأم، بينما يتكوَّن الجنين نفسه من كتلة الخلايا الداخلية. تكون خلايا الكتلة الداخلية «متعددةَ القدرات»؛ حيث يمكنها أن تكوِّن كلَّ أنواع الخلايا في الجنين. ويمكن عزل خلايا الكتلة الداخلية وإنماؤها في مزرعة لإنتاج خلايا جذعية متعددة القدرات كما سنناقش لاحقًا.

ثمة حدث نادر للغاية، ومع ذلك شديد الأهمية، يمكن أن يقع قبل تكوُّن المُعيدة في أجنَّة الثدييات، بما في ذلك البشر، وهو انقسام الجنين إلى نصفين؛ بحيث يمكن بعد ذلك أن ينمو توءم متطابق. يوضِّح هذا القدرةَ الفائقة للجنين المبكِّر على التنظيم والنمو الطبيعي رغم كونه في نصف الحجم الطبيعي، تمامًا كما في تجربة دريش. كما أنه يوضِّح أيضًا أن الجنين المبكر لا يجب اعتباره إنسانًا واحدًا؛ لأنه ما زال من الممكن أن يتطور إلى فردين منفصلين.

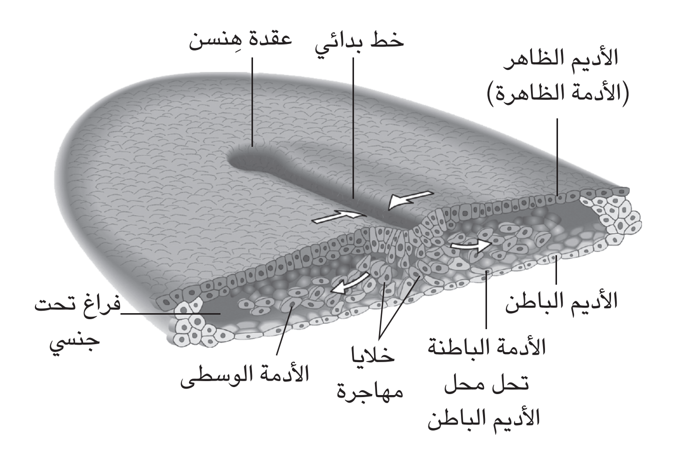
كيف يتم إنشاء المحورين الأمامي-الخلفي، والظهري-البطني في أجنَّة الفقاريات؟ وهل هما موجودان سابقًا في البويضة، أم يتحددان في وقت لاحق؟ يتكوَّن المحوران في



شكل ٢-١: تفلُّج جنين الفأر يؤدي إلى دخول الكتلة الخلوية الداخلية داخل طبقة من البشرة؛ الأدمة الظاهرة الغاذية.

المراحل المبكرة جدًّا في نمو كلٍّ من الضفدع وسمك الزرد، وهي عملية تقع حصريًّا تحت سيطرة العوامل الأمومية الموجودة في البويضة. تمتلك بيضة الضفدع محورًا منفصلًا حتى قبل أن يتم تخصيبها. تكون المنطقة العليا من البيضة هي القطب الحيواني المصطبغ، في حين يوجد معظم المُحِّ في الناحية المقابلة غير المصطبغة؛ المسماة القطب النباتي. تحدِّد هذه الاختلافات المحورَ الحيواني-النباتي. ينكسر التناظر الكُروي حول المحور الحيواني-النباتي عندما تُخصَّب البيضة. يُطلِق دخول الحيوان المنوي سلسلةً من الأحداث التي تحدد المحور الظهري-البطني للمُعيدة؛ بحيث يتشكَّل الجانب الظهري في

النقطة المقابلة لنقطة دخول الحيوان المنوي تقريبًا. يُعرف أول مركز إشارات يتكوَّن في المنطقة الظهرية-النباتية في أُرَيْمة الضفدع بمنظم الأُرَيْمة أو مركز نيوكوب، وهي التي تُنشئ القطبية الظهرية البطنية في الأُرَيْمة. في الفرخ، يتحدد المحور الأمامي-الخلفي بالجاذبية عند دوران الجنين المبكر أثناء مروره خلال رحم الدجاجة قبل وضعه. في الثدييات، لا توجد علامة على وجود محاور أو استقطاب في البويضة المخصَّبة أو أثناء النمو المبكِّر، وتنشأ المحاور في وقت لاحق بآلية ليست معروفة حتى الآن.



شكل ٢-٢: تكوُّن المُعيدة في جنين الفرخ. تتجمع خلايا الأديم الظاهر على الخط البدائي وتهاجر من خلاله منشئةً الأدمة الباطنة والأدمة الوسطى. أما بقية خلايا الأديم الظاهر فتُنشئ الأدمة الظاهرة.

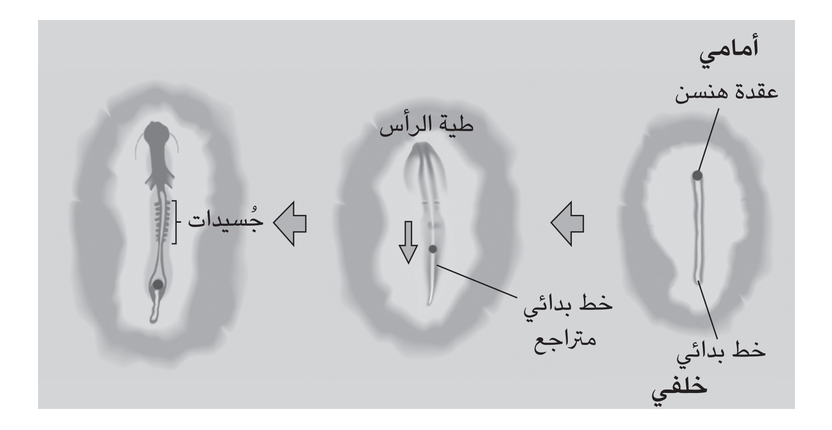
أول إشارة لتكوين المحور الأمامي-الخلفي في جنين الفرخ تكون عبارة عن تلٍّ هلالي الشكل من خلايا صغيرة عند النهاية الخلفية للأديم الظاهر حيث يتم تنشيط جينات معينة، ويحدد هذا موضع تكوُّن الخط البدائي. في البداية يكون الخطُّ مرئيًّا كمنطقة أكثر كثافة، ثم يتمدَّد بعد ذلك تدريجيًّا إلى الأمام كأخدود ضيق حتى يتجاوز نصف المسافة عبر الأديم الظاهر. أثناء تكوُّن المُعيدة تتجمع خلايا الأديم الظاهر على الخط البدائي وتتحرك خلال الأخدود وداخليًّا، ثم تنتشر إلى الأمام وجانبيًّا تحت الطبقة العليا (الشكل ٢-٢). تُنشئ الخلايا التي تنزل إلى أسفلِ الخطِّ الأدمةَ الوسطى والأدمةَ

الباطنةَ، أما الخلايا التي تبقى على سطح الأديم الظاهر فتكوِّن الأدمة الظاهرة. توجد مجموعة من الخلايا عند النهاية الأمامية للخط تعرف بعقدة هنسن، وتلك هي مركز التنظيم الرئيسي لجنين الفرخ المبكر، وهي معادلة لمنظم سبيمان في البرمائيات، ومن الممكن أن تحفِّز إنتاج خط بدائي جديد إذا ما طُعِّم في جنين مبكر آخر. يمكن قطع الأديم الظاهر إلى أربع مناطق بقَطْعين مائلين، وسيكوِّن كلٌّ منها خطًّا وينشأ عنه تنظيم جنيني طبيعي، وهذا أمر مثير للإعجاب.

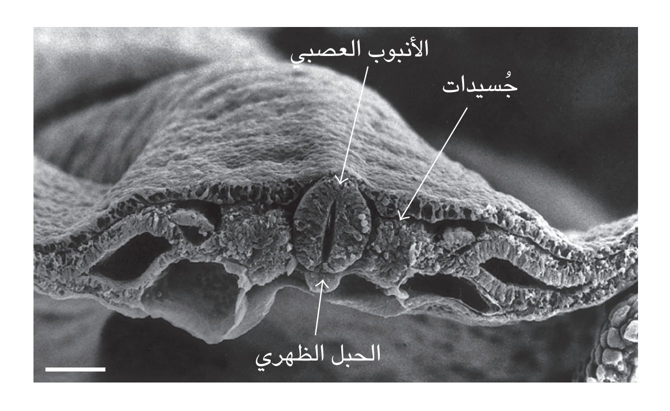
بعد أن يمتد الخط البدائي لطوله الكامل، فإنه يبدأ في التراجع، بحيث تتحرك عقدة هنسن إلى الوراء في اتجاه النهاية الخلفية للجنين. وبينما تتراجع العقدة، يوضع الحبل الظهري في أعقابها، وفورًا تبدأ الأدمة الوسطى على جانبَيِ الحبل الظهري في تكوين الجُسيدات (الشكل ٢-٣). في الفرخ، يتكوَّن الزوج الأول من الجسيدات بعد حوالي ٢٤ ساعة من وضع البيضة وتتكون وحدات جديدة على فترات قدرها ٩٠ دقيقة. سوف تشكِّل هذه لاحقًا الفقرات، وهي أيضًا مصدر عضلات الجسم. وأثناء تكوُّن الحبل الظهري يتكوَّن الأنبوب العصبي — الذي سيكوِّن الدماغ والحبل الشوكي — فوقه بطريقة مماثلة للضفدع (الشكل ٢-٤).

يتبع تكوُّن المُعيدة تشكيلَ الأنبوب العصبي، وهو الطليعة الجنينية المبكرة للجهاز العصبي المركزي. وأولى العلامات الواضحة هي تكوين الطيات العصبية، التي تتكون على حواف الصفيحة العصبية، وهي مساحة من الأدمة الظاهرة تغمر الحبل الظهري. ترتفع الطيات وتنثني ناحية خط الوسط وتلتحم معًا لتكوين الأنبوب العصبي الذي يغوص تحت البشرة. تنفصل خلايا العُرف العصبي من أعلى الأنبوب العصبي على أيٍّ من جانبي موضع الالتحام وتهاجر خلال الجسم لتكوين بِنًى متنوِّعة كما سنرى لاحقًا. يُنشئ الأنبوب العصبي الأمامي الدماغ؛ وإلى الخلف منه سوف يتشكَّل الأنبوب العصبي الذي يغمر الحبل الظهري مكوِّنًا الحبل الشوكي. يشبه الجنينُ الآن الشرغوفَ ويمكننا التعرُّفُ فيه على السمات الرئيسية للفقاريات. في النهاية الأمامية يكون الدماغ مقسمًّا بالفعل إلى عدد من المناطق، وتَكُون العينان والأذنان قد بدأت في النمو.

كيف يتأسَّس الجانبان الأيسر والأيمن؟ بالنسبة إلى كثير من البِنى، مثل العينين والأذنين والأطراف، تكون الفقاريات متناظرةً جانبيًّا حول خط وسط الجسم، ولكن معظم الأعضاء الداخلية ليست كذلك؛ على سبيل المثال، في الفئران والإنسان يكون القلب في الجانب الأيسر، والرئة اليمنى بها فصوص أكثر من اليسرى، وتقع المعدة والطحال إلى



شكل ٢-٣: تُشكَّل الجُسيدات في جنين الفرخ، بينما تتراجع عقدة هنسن إلى الخلف.



شكل ٢-٤: الجُسيدات المبكرة والأنبوب العصبي في جنين الفرخ. لدى الأنبوب العصبي (في الوسط) جُسيداتٌ على أحد الجانبين أو كليهما، ويوجد الحبل الظهري أسفله.

الجانب الأيسر، والجزء الأكبر من الكبد في الجانب الأيمن. هذه السمة في الأعضاء ثابتة بطريقة ملحوظة، ولكن هناك أفرادًا نادرين، يبلغ عددهم فردًا واحدًا من كل ١٠ آلاف لديهم حالة تعرف باسم «الأحشاء المقلوبة الموضع»؛ حيث يكون وضع الأعضاء الداخلية

معكوسًا كما في المرآة تمامًا، وهؤلاء الأشخاص ليس لديهم عمومًا أي أعراض مرضية، بالرغم من أن كل أعضائهم في وضع معكوس.

تخصيص اليسار واليمين يختلف اختلافًا جوهريًّا عن تحديد المحورين الآخرين للجنين؛ حيث لا يكون لليسار واليمين معنًى إلا بعد تكوين المحور الأمامي-الخلفي والمحور الظهري-البطني. فإذا تم عكس أحد هذين المحورين ينعكس كذلك محور اليسار-اليمين، وهذا هو السبب وراء أنك إذا نظرت إلى المرآة فسترى وضع اليدين معكوسًا؛ حيث ينعكس محورك الظهري-البطني فيصبح اليسارُ يمينًا واليمينُ يسارًا. لا تزال الآليات التي سببت انكسار تناظر اليسار-اليمين غير مفهومة بصورة كاملة، ولكن سلسلة الأحداث التالية التي تؤدي إلى عدم التناظر في الأعضاء مفهومة بشكل أفضل. إن التدفق «نحو اليسار» للسائل خارج الخلية عبر خط الوسط في الجنين، الذي تقوم به مجموعة عنقودية من الخلايا المهدبة، تم إثبات أنه حاسم في أجنَّة الفأر؛ حيث يحفِّز التعبير غير المتناظر للجينات المسئولة عن تأسيس اليسار مقابل اليمين.

التنميط الأمامي-الخلفي للأدمة الوسطى يتبيَّن بوضوح أكبر في الاختلافات الموجودة في الجسيدات التي تشكِّل الفقاريات؛ فلكل فقرة منفردة خصائص تشريحية محددة تمامًا اعتمادًا على موقعها على طول المحور؛ فالفقرات الموجودة في أقصى المقدمة تتخصص في الارتباط والالتحام مع الجمجمة، وفقرات العنق تليها الفقرات الحاملة للأضلاع، ثم تليها فقرات المنطقة القَطنية التي لا تحمل أضلاعًا، وفي النهاية فقرات منطقتَي العَجُز والذيل. يعتمد تنميط الهيكل بطول محور الجسم على حصول الخلايا الجُسيدية على قيمة موضعية تعكس مواقعها على طول محور الجسم؛ ومن ثَمَّ فهو يحدد تطورها اللاحق.

تتشكل الجُسيدات بنظام محدد جدًّا على طول المحور الأمامي-الخلفي، وهي تنشئ كلًّا مما يلي: العظام وغضاريف الجذع بما في ذلك العمود الفقري، والعضلات الهيكلية، وأدمة الجلد على الجانب الظهري للجسم. الفقرات — على سبيل المثال — لها أشكال مميزة في أماكن مختلفة على طول العمود الفقري. تتكون الجُسيدات من أزواج، واحدة على كلِّ جانب من جانبَيِ الحبل الظهري. ويتحدد تشكُّل الجسيدات إلى حدٍّ كبير من قِبل «ساعة» داخلية في الأدمة الوسطى تسبق الجسيدة. وهذه الساعة تمثِّلها حلقات تعبير الجينات الدورية في جنين الفرخ الذي يتناوب التعبير الجيني فيه من الخلف إلى الأمام في فترة ٩٠ دقيقة.

إن «جينات هوكس» Hox هي التي تحدد الهوية الموضعية على طول المحور الأمامي–الخلفي، وقد تم التعرف عليها في الأصل في الذبابة كما سنرى لاحقًا. وجينات هوكس هي أعضاء من عائلة كبيرة هي عائلة جينات النحت (أو «جينات الصندوق المثلي») التي تشارك في عديد من جوانب النمو، وهي أكثر الأمثلة اللافتة للانتباه بخصوص الحفاظ الواسع المدى على الجينات النمائية في الحيوانات. يأتي اسم هذه الجينات من قدرتها على إحداث تحولات شكلية جذرية يتم فيها تحويل منطقة إلى أخرى. معظم الفقاريات لديها مجموعات من جينات هوكس على أربعة كروموسومات مختلفة. توجد سمة مميزة جدًّا لتعبيرات جينات هوكس في كلٍّ من الحشرات والفقاريات؛ وهي أن الجينات في الكتل العنقودية يتم التعبير عنها في الجنين النامي في ترتيب زماني ومكاني يعكس ترتيبهم على الكروموسوم. فالجينات الموجودة على إحدى نهايات الكتلة العنقودية يتم التعبير عنها في منطقة الرأس، بينما تلك الموجودة عند النهاية الأخرى يتم التعبير عنها في منطقة الذيل. وهذه ميزة فريدة في النمو؛ لأنها الحالة الوحيدة المعروفة التي يكون فيها الترتيب المكاني للجينات على الكروموسوم متوافقًا مع النمط المكاني في الجنين. توفِّر جينات هوكس للجُسيدات وللأدمة الوسطى المجاورة لها قِيَمًا موضعية تحدد نموها التالي. وتحدث التغيرات الشكلية إذا تم تحوير نمط تعبيرها؛ فالفئران التي تم حذف الجين Hoxd3 منها تُظهر عيوبًا في الشكل في الفقرتين الأولى والثانية، اللتين عادةً ما يتم التعبير عن هذا الجين فيهما بقوةٍ.

من الممكن الآن تحديد جميع الجينات المشاركة في عملية النمو، ولكي نفهم كيف يقوم كلٌّ منها بالتحكم في النمو، أصبح من الممكن الآن إنتاج سلالات من الفئران، بشكلٍ دوري نسبيًّا، بها جين معين طافر يؤثر على النمو، وتسمَّى الحيوانات التي بها جين طافر إضافي حيواناتٍ محوَّرة جينيًّا. يوجد في الوقت الحالي نوعان أساسيان من تكنولوجيا إنتاج فئران محوَّرة جينيًّا قيدَ الاستخدام؛ أحدهما يتم عن طريق حقن الدنا المشفِّر للجين المطلوب — وأي مناطق تنظيمية ضرورية أخرى — مباشرةً في نواة الذكر للبويضة الحديثة التخصيب. أما التكنولوجيا الأحدث لإنتاج فئران محوَّرة جينيًّا فهي استعمال خلايا تمَّت إزالتها من الكتلة الخلوية الداخلية في فأر مبكِّر، ثم إحداث طفرة فيها داخل مزرعة. وكما سنرى لاحقًا، تكون هذه الخلايا متعددة القدرات، وهي تُعرف باسم الخلايا الجذعية الجنينية. تصبح الخلايا الجذعية الجنينية المحقونة في تجويف جنين فأر مبكِّر جزءًا من جميع أنسجة الجنين، بل إنها تُنشئ خلايا جنسية. لتوليد فأر

محوَّر جينيًّا بواسطة طفرة معينة، يتم إحداث طفرة في الخلايا الجذعية أثناء نموها في المزرعة قبل زراعتها في جنين فأر مبكِّر. ولأنه ليس من الممكن توليد مثل هذه التغييرات في أجنَّة الضفدع والفرخ، يتم استخدام تكنولوجيا أخرى مفيدة على وجه الخصوص تُسمَّى إسكات الجين. صُمِّمت جزيئات رنا مضادة للمورفلين لتَكُون مكملة لجزيئات رنا مرسال معينة، وعند حقنها في خلايا جنين، ترتبط بالرنا المرسال المستهدف فقط، وتمنع ترجمته إلى بروتين.

الفصل الثالث

اللافقاريات والنبات

ذبابة الفاكهة

كان للتقدم في فهم عملية النمو في ذبابة الفاكهة «دروسوفيلا ميلانوجاستر» أثر كبير في فهم عملية النمو في كائنات حية أخرى، بما في ذلك الحيوانات الفقارية. نحن نشبه الذباب في طريقة نموِّنا أكثر مما قد نظن، فكثيرٌ من الجينات التي تتحكَّم في نمو الذباب مماثلة لتلك التي تتحكَّم في نمو الفقاريات، وفي الواقع تماثل الجينات التي تتحكم في العديد من الحيوانات الأخرى. ويبدو أنه بمجرد أن يجد التطور وسيلةً مُرْضية تنمو بها أجسام الحيوانات، فإنه يميل إلى استخدام نفس الآليات مرارًا وتكرارًا، مع بعض التعديلات المهمة بالطبع.

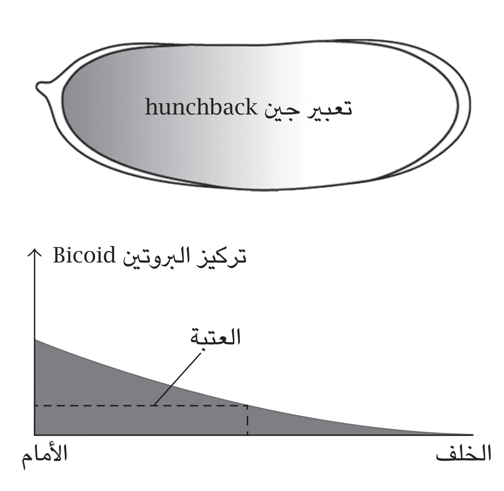
جاء كثير من الطفرات النمائية التي أدت إلى مفهومنا الحالي عن النمو المبكر للذباب، وأمدَّتنا بأفكار رئيسية كاشفة عن النمو، من برنامج كشف مسحي ناجح نجاحًا كبيرًا، تم فيه البحث بطريقة منهجية في جينوم الذباب عن طفرات تؤثر على تنميط الجنين في مراحله المبكرة. وقد تم الإقرار بنجاح هذا البرنامج بمنحه جائزة نوبل في عام ١٩٩٥.

بعد إخصاب البويضة واندماج نواتَي الحيوان المنوي والبويضة، تمر النواة المندمجة بسلسلة من عمليات التضاعف والانقسام السريعة، بمعدل مرة كل ٩ دقائق، ولكن على خلافِ ما يحدث في معظم الأجنَّة، لا يحدث مبدئيًّا تفلُّج للسيتوبلازم أو تشكُّل أغشية خلوية لفصل النَّوى. بعد ١٢ انقسامًا نوويًّا يكون لدينا حوالي ٦٠٠٠ نواة موجودة في طبقة تحت غشاء الخلية، ويظل الجنين حتى تلك المرحلة مجرد خلية واحدة بها عديد من النَّوى. يحدث تكوين أنماطٍ مبكرٌ في هذه المرحلة، وبعد ذلك بفترة وجيزة تنمو الأغشية من السطح لتحيطَ بالنَّوى، وتكوِّن طبقة واحدة من الخلايا. وتنشأ جميع الأنسجة المستقبلية، ما عدا خلايا الخط المنشئ، من هذه الطبقة الواحدة من الخلايا.

يكون جسم الحشرة ثنائيَّ التناظر، وله محوران مميزان ومستقلَّان إلى حدٍّ كبير: المحور الأمامي–الخلفي، والمحور الظهري–البطني، وكلٌّ منهما متعامد على الآخر. وهذان المحوران موجودان بشكل جزئي في بويضة الذبابة، ويتشكلان بالكامل داخل الجنين في مرحلة مبكرة جدًّا. يصبح الجنين مقسمًا، على طول المحور الأمامي–الخلفي، إلى عدد من القطع، التي ستصبح فيما بعد الرأس والصدر والبطن في اليرقة، وتتشكل سلسلة من الأخاديد المتباعدة بشكل متساوٍ في نفس الوقت تقريبًا، وهي بمنزلة الحدود بين القِطع المتجاورة التي ينشأ منها لاحقًا قِطع اليرقة والحشرة البالغة. تساهم ثلاثٌ من القطع الأربع عشرة لليرقة في تكوين أجزاء الفم في الرأس، وثلاثٌ في تكوين منطقة الصدر، وثمانٍ في تكوين البطن. ليس لدى يرقة الذبابة أجنحة ولا أرجل؛ فالأجنحة والأعضاء الأخرى تتشكل عندما تمر اليرقة فيما بعد بتحوُّل مدفوع بالهرمونات لتأخذ شكل الذبابة البالغة، كما سنصف لاحقًا. وهذه البِنى، مع ذلك، موجودة سابقًا في اليرقة كأقراص يافعة، عبارة عن رقائق صغيرة من الخلايا تحتوي كلٌّ منها على حوالي ٤٠ خلية في وقت تكوينها.

يبدأ النمو بواسطة تدريج للبروتين Bicoid، على طول المحور الممتد من الأمام للخلف في البويضة؛ ويقدم هذا المعلوماتِ المكانيةَ اللازمةَ لمزيد من التنميط بطول هذا المحور. البروتين Bicoid هو عامل نسخ ويعمل عمل «مُحدِث للتخلُّق»؛ وهو تركيز متدرِّج من جزيء يقوم بتشغيل جينات معينة عند وصول التركيزات إلى عتبات مختلفة؛ ومن ثمَّ الشروع في نمط جديد من التعبير الجيني على طول خط المحور. يقوم البروتين Bicoid بتنشيط التعبير الأمامي لجين hunchback (الشكل ٣-١). يكون هذا الجين في وضع التشغيل فقط عندما يكون البروتين Bicoid موجودًا بتركيز أعلى من مستوًى معين. وبدوره يكون بروتين جين hunchback ذا دور أساسي في تشغيل تعبير الجينات الأخرى، على طول المحور الأمامي–الخلفي.

يتحدد المحور الظهري–البطني بطاقم آخر من الجينات الأمومية يختلف عن تلك التي تحدد المحور الأمامي–الخلفي، ولكن بآلية مشابهة. يتكون التنظيم الأولي الظهري–البطني للجنين عموديًّا على المحور الأمامي–الخلفي، ويصبح الجنين في البداية مُقسمًا إلى أربع مناطق على طول المحور الظهري–البطني، ويتحكم في هذا التنميط توزيعُ البروتين الأمومي Dorsal. يتدرَّج البروتين Dorsal على طول المحور الظهري–البطني ويتسبب تأثيره على التعبير الجيني في تقسيم المحور الظهري–البطني إلى مناطق واضحة



شكل ٣-١: تدريج Bicoid الأمومي يشغِّل جين hunchback عند تركيز أعلى من مستوًى معين.

التحديد. في أكثر المناطق قربًا من الناحية البطنية، حيث يكون تركيز البروتين Dorsal في أعلى مستوياته في النواة، ينتج عن تكوُّن المُعيدة تحرُّكُ فرقة بطنية من خلايا الأدمة الوسطى المحتملة إلى داخل الجنين.

كما ذكرنا أعلاه، يصبح الجنين مقسَّمًا على طول المحور الأمامي-الخلفي إلى عدد من القطع والقطع المجاورة، التي هي بمنزلة الوحدات الأساسية في تجزُّؤ جنين الذبابة. وبمجرد أن تتحدد كل قطعة مجاورة فهي تتصرف كوحدة نمائية مستقلة، تحت سيطرة مجموعة معينة من الجينات. تكون القطع المجاورة متناظرةً في البداية، ولكن سيحصل كلٌّ منها قريبًا على هوية فريدة في نوعها، ويرجع ذلك أساسًا إلى جينات هوكس. كيف تتحدد القطع المجاورة؟ من المثير أنها تتحدد بفعل جينات قاعدة الاقتران، التي يتم التعبير عن كلٍّ منها في صورة سلسلة من سبعة خطوط عرضية على امتداد الجنين تتوافق مع كل ثاني قطعة مجاورة. عند تصوُّر شكل التعبير الجيني لقاعدة الاقتران بواسطة صبغ بروتينات قاعدة الاقتران، يكون لدينا نمط مخطَّط واضح للجنين. للوهلة الأولى، يبدو أن هذا النوع من التنميط يتطلب عملية دورية ضمنية، مثل تجهيز تركيز من مادة كيميائية بشكل يشبه الموجة، بحيث يتشكَّل كلُّ خط عند قمة الموجة؛ لذلك كان

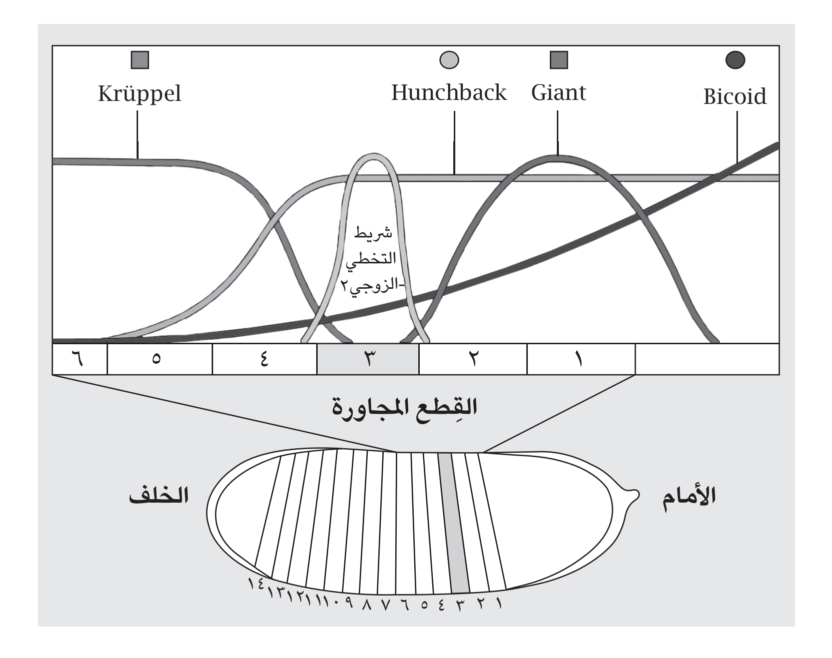
مثيرًا للدهشة اكتشاف أن كل خط يتحدد بشكل مستقلٍّ بواسطة نمط ترتيب البروتينات السابق. الشكل ٣-٢ هو مثال يوضح كيف يتحدد جين قاعدة الاقتران — الذي يحدد الخط الثالث — والمسمى جين «التخطي-الزوجي ٢»؛ لذلك تتطلب جينات قاعدة الاقتران مناطق تحكم معقدة تحتوي على مواقع ارتباط متعددة لكل عامل من العوامل المختلفة. كَشَفَ فحصُ مناطق التحكم لجينات قاعدة الاقتران وجودَ سبع مناطق منفصلة، يتحكم كلٌّ منها في توطين أحد الخطوط المختلفة، وهذا نموذج ممتاز لكيفية تطور نمط معقد من تنظيم مناطق التحكم، والبروتينات التي ترتبط بها.

ينشأ عن القطع المجاورة قِطعُ اليرقة، ثم في وقت لاحق قِطعُ الذبابة البالغة. لا يصبح نمط البشرة في كل قطعة محددًا داخل خطوط خلايا البشرة مختلفة الأنواع فقط، بل أيضًا تكتسب كل خلية قطبية أمامية-خلفية خاصة بها، كما يتضح من حقيقة أن الشعر والشعر القصير الخشن الموجود على بطن الذبابة البالغة جميعه يتجه إلى الوراء، ويدعى هذا النوع من قطبية الخلية قطبيةً خلويةً مستويةً.

لكل قطعة من الذبابة هوية فريدة من نوعها، يمكن ملاحظتها بسهولة في اليرقة في النمط المميز للسُّنينات (البروزات المدببة) الموجودة على السطح. ما الذي يجعل القطع مختلفة بعضها عن بعض؟ تتحدد هويتها عن طريق جينات هوكس التي — كما رأينا سابقًا — توفر هوية مكانية في الفقاريات، ولكن تم التعرف عليها للمرة الأولى في الذبابة. كان أول دليل على وجود هذه الجينات التي تُحدِّد هوية القطعة قد جاء من الطفرات غير العادية واللافتة للنظر في الذبابة التي أنتجت تحولات مثلية؛ أي تحول قطعة إلى قطعة أخرى، مثل تحول قرن الاستشعار إلى ساق. توجد جينات هوكس في الذبابة على كروموسوم واحد فقط، وكما وصفنا في حالة الفقاريات، فإن ترتيب تعبيرها على طول المحور الأمامي-الخلفي يتوافق مع ترتيبها على طول الكروموسوم. ويتحدد موقع الزوائد مثل السيقان على الجسم بواسطة جينات هوكس.

الديدان الخيطية

تحتوي الأجنَّة المبكرة للعديد من اللافقاريات على عدد من الخلايا أقل كثيرًا مما لدى الذباب والفقاريات، وكل خلية تكتسب هوية فريدة في مرحلة مبكرة من نموها؛ على سبيل المثال، نجد في الدودة الخيطية ٢٨ خلية فقط عند بدء عملية تكوُّن المُعيدة، مقارنة بالآلاف في الذبابة. ثمة تمييز استُعمل قديمًا — وهو أقل انتشارًا الآن — بين



شكل ٣-٢: تعيين شريط التخطي-الزوجي الثاني كشريط ضيق في القطعة المجاورة رقم ٣. ينشِّط البروتينان Bicoid وhunchback جين التخطي-الزوجي، أما البروتينان Giant وKrüppel فيثبطانه.

ما يسمى النمو التنظيمي والفسيفسائي؛ حيث يتضمن الأول بالأساس التفاعل بين خلية وخلية أخرى، بينما يعتمد الثاني على العوامل المحلية في الخلايا وتوزيعها غير المتناظر عند الانقسام الخلوي إلى خليتين وليدتين. في حالة النمو الفسيفسائي، توجد العوامل في مناطق محلية من البويضة. هناك خاصية للدودة الخيطية تتمثل في أن مصير الخلية، في كثير من الأحيان، يتحدد على أساس خلية بعد الأخرى، وهي خاصية نموذجية للنمو الفسيفسائي، وعلى وجه العموم، لا يعتمد هذا النمو على المعلومات المكانية الموضوعة بواسطة تدريجات لمُحْدِثات التخلق. والتحديد على أساس خلية تلو الأخرى غالبًا ما يَستخدم الانقسام الخلوي اللامتناظر والتوزيع اللامتساوي للعوامل السيتوبلازمية (الشكل ٣-٣). ومع ذلك، لا يعني حدوثُ الانقسام الخلوي غير المتناظر

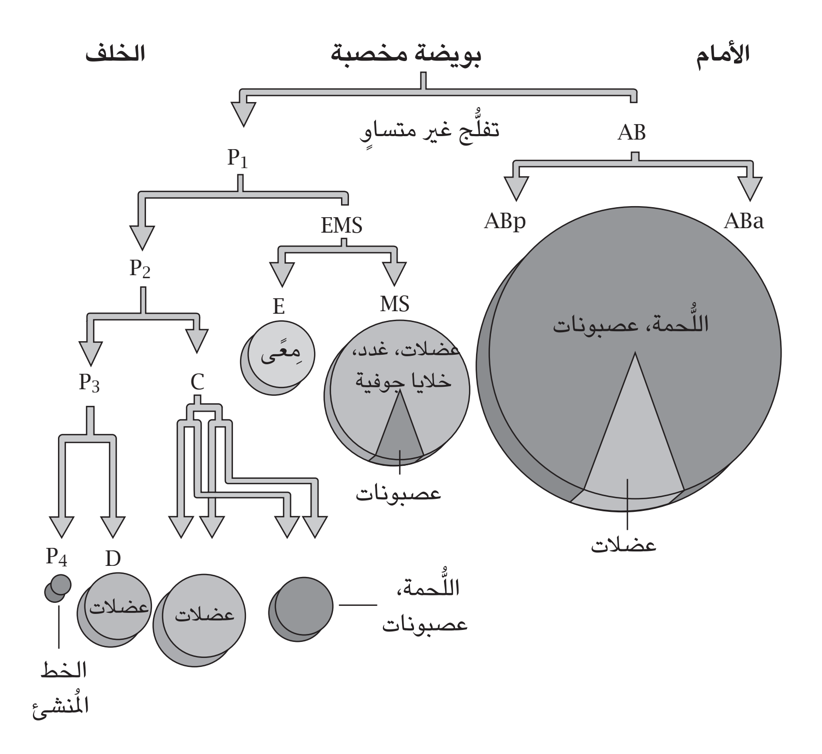
في المراحل المبكرة من النمو، أن التفاعل بين خلية وأخرى غير موجود أو غير مهم في هذه الكائنات.

دودة الأرض الخيطية ذات المعيشة المستقلة «كينورابديتيس إليجانس»، هي كائن حي نموذجي مهم في علم الأحياء النمائي، وتكمن مزاياها في صلاحيتها للتحليل الجيني، وعدد الخلايا الصغير، وسلسلة النَّسَب الثابتة، وشفافية الجنين التي تسمح بملاحظة تشكُّل كل خلية. وقد أدت دراستها إلى اكتشافات جوهرية تتعلق بتحكم الجينات في نمو الأعضاء والموت الخلوي المبرمج، وتم تقدير هذه الدراسة بحصولها على جائزة نوبل.

كان التعرف على سلسلة النَّسَب الكاملة لكل خلية في الدودة الخيطية انتصارًا للملاحظة المباشرة. يكون نمط انقسام الخلية، إلى حدٍّ كبير، ثابتًا؛ وهو تقريبًا نفسه في كلِّ جنين. عندما تفقس اليرقة فهي تتكوَّن من ٥٥٨ خلية، وبعد أربع دورات من الانقسامات يزيد هذا العدد ليصبح ٩٥٩، باستثناء الخلايا الجنسية التي تختلف في عددها. ليس هذا هو الرقم الكلي للخلايا الناتجة عن البويضة؛ حيث تمر ١٣١ خلية بعملية موت مبرمج (انتحار الخلية) أثناء النمو، وسوف نناقش ذلك بتفصيل أكثر لاحقًا. وبما أن مصير كل خلية في كل مرحلة معلومٌ، فيمكن رسم خريطة نشأة بدقة عند أي مرحلة؛ وبذلك تتوافر لدينا دقة لا نحصل عليها في أي حيوان فقاري. ولكن كما هو الحال في كل خرائط النشأة، هذه الدقة لا تعني إطلاقًا أن سلسلة النَّسَب لا بد أن تحدد المصير، أو أن مصير الخلايا لا يمكن تغييره. وكما سنرى، فإن التفاعل بين الخلايا له دور كبير في تحديد مصير الخلية في الدودة الخيطية.

تم تحديد حوالي ١٧٠٠ جين لها تأثير على النمو، وكثير من جينات الديدان الخيطية النمائية لها علاقة بالجينات التي تتحكم في النمو في الذبابة والحيوانات الأخرى وتتضمن جينات هوكس، والجينات اللازمة لعمل بروتينات الإشارة.

قبل الإخصاب لا يوجد دليل على عدم وجود تناظر في بويضة الدودة الخيطية، ولكن دخول الحيوان المنوي يهيئ عمل قطبية أمامية-خلفية في البويضة المخصبة؛ مما يحدد موضع أول انقسام تفلُّجي. يقوم أول تفلُّج غير متناظر بتحديد المحور الأمامي-الخلفي، وينتج عنه خلية AB أمامية وخلية صغرى خلفية P1. يصبح وجود القطبية ظاهرًا في الخلية المخصبة قبل أول تفلُّج. تتكون قبعة من الخيوط الدقيقة عند النهاية الأمامية المستقبلية، ومجموعة من الحبيبات — حبيبات P التي تحتوي على الرنا المرسال الأمومي والبروتينات اللازمة لنمو خلايا الخط المنشئ — تتركَّز عند النهاية الخلفية التي سينمو P1 عندها.



شكل ٣-٣: سلسلة النَّسَب الخلوية للجنين المبكر للدودة الخيطية «كينورابديتيس إليجانس». نسيج اللُّحمة هو جزء من الطبقة الخارجية.

يرتبط التمايز الخلوي في الديدان الخيطية ارتباطًا وثيقًا بنمط الانقسام الخلوي؛ حيث تخضع كل خلية لسلسلة فريدة وثابتة تقريبًا من التفلُّجات التي تُقسِّم الخلايا على التوالي إلى خلايا وليدة أمامية وخلفية. ويبدو أن مصير الخلية يتحدد حسب نوع الخلية — أمامية أم خلفية — التي انحدرت منها الخلية المتمايزة النهائية عند كل انقسام. وعلى الرغم مما تتَّسم به سلسلة النَّسب من حتمية عالية في الديدان الخيطية، فإن التفاعلات بين بعض الخلايا الفردية تدخل في تحديد المحور الظهري-البطني.

ما زلنا لا نفهم توقيت الأحداث في العمليات النمائية جيدًا؛ لذلك يشكِّل نمو الديدان الخيطية مثالًا مهمًّا للغاية. وقد وُجد أن التوقيت في نمو الخيطيات يخضع للتحكم

الوراثي الذي يشمل جزيئات الرنا الميكروية، وجزيئات الرنا القصيرة التي لا تُشفِّر البروتينات، وإنما تُغيِّر تعبير جزيئات الرنا المرسال الأخرى. يُنشئ النمو الجنيني يرقةً بها ٥٥٨ خلية، وحينئذٍ تمر اليرقة بأربع مراحل قبل تكوُّن الدودة البالغة. ولأن كلَّ خلية في الدودة النامية يمكن تعيينها عن طريق سلسلة نَسبها وموقعها، فيمكن بالمثل تعيين الجينات التي تتحكم في مصير الخلايا الفردية في أوقات محددة من النمو. وقد تم اكتشاف الطفرات التي تغيِّر توقيت الأحداث النمائية في المراحل اليرقية، وهي توضِّح تحكُّم جزيئات الرنا الميكروية في هذه العملية. يمكن للطفرات المختلفة في مثل هذه الجينات أن تنتج إما نموًّا «متخلفًا» وإما «مبكرًا». ويمكن للجينات التي تتحكم في توقيت الأحداث النمائية أن تقوم بذلك بواسطة التحكم في تركيز بعض المواد.

نمو النبات

نتيجة لأن خلايا النبات لديها جدران خلوية متماسكة، على خلاف الخلايا الحيوانية، ولأنها لا تستطيع الحركة؛ فإن نمو النبات إلى حدٍّ كبير يكون بالأساس نتيجة أنماط من الانقسامات الخلوية الموجَّهة، وزيادة حجم الخلية. وبالرغم من هذا الاختلاف، فما زال مصير الخلية أثناء نمو النبات يتحدَّد إلى حدٍّ كبير بوسائل مماثلة لتلك الموجودة في الحيوانات؛ بواسطة مزيج من الإشارات الموضعية والتواصل بين الخلايا. ومثلما يتم التواصل عن طريق إشارات من خارج الخلية وتفاعلات سطح الخلية، كذلك تكون الخلايا النباتية مترابطة بينيًّا عن طريق قنوات سيتوبلازمية تسمَّى الروابط البلازمية، وهي تسمح بحركة البروتينات مثل عوامل النسخ مباشَرةً من خلية إلى أخرى.

يُشْبه المنطقُ الكامنُ خلف التوزيع المكاني للتعبير الجيني الذي يحدِّد نمط زهرة نامية مَثِيلَه في جينات هوكس التي تحدِّد نمط محور الجسد في الحيوانات، ولكن الجينات المعنية تختلف تمامًا. أحد الاختلافات العامة بين نمو النبات والحيوان هو أن معظم النمو لا يحدث في الجنين وإنما في النبات النامي. وخلافًا لجنين الحيوان، فإن الجنين الناضج للنبات داخل البذرة ليس بكل بساطة نسخةً مصغرة من الكائن الحي الذي سيصير إليه؛ إذ إن كلَّ البِنى «البالغة» للنبات — من أفرعٍ وجذور وسيقان وأوراق وأزهار — يتم إنشاؤها في النبات البالغ من مجموعات متمركزة من خلايا غير متمايزة معروفة باسم «الخلايا الإنشائية».

توجد خليتان من الخلايا الإنشائية في الجنين؛ واحدة عند نهاية الجذر والأخرى عند قمة الفرع، وتظل هاتان الخليتان باقيتين في النبات البالغ، وينشأ عنهما كل الخلايا الإنشائية الأخرى تقريبًا، مثل تلك التي توجد في الأوراق النامية وبراعم الأزهار. يمكن للخلايا الإنشائية أن تنقسم مرارًا، ولديها القدرة على أن تُنتج جميع أنواع أنسجة وأعضاء النبات. أحد الفروق الرئيسية بين الخلايا النباتية والحيوانية يتمثل في أنه من الممكن أن ينمو نبات مثمر كامل من خلية جسدية متمايزة واحدة، وليس فقط من بويضة مخصَّبة. وهذا يشير إلى أنه، على خلاف «الخلايا المتمايزة» للحيوان البالغ، هناك بعض الخلايا المتمايزة للنبات البالغ قد تتَّسم بالقدرة الكاملة؛ ومن ثم تتصرف مثل الخلايا الجذعية لجنين حيواني.

أصبح العشب الصغير الشبيه بالخردل «أرابيدوبسيس تاليانا» هو النباتَ النموذجيَّ للدراسات الوراثية والنمائية؛ فلديه مجموعتان فقط من الكروموسومات، تحتويان على حوالي ٢٧ ألفَ جين مُشفِّر للبروتين. إنه نبات حولي يُزهر في العام الأول للنمو، وينمو كزهرة صغيرة من الأوراق معانقة للأرض، يخرج منها فرع مُزهر به سنبلة زهور في نهاية كل فرع. وهو ينمو سريعًا؛ إذ تبلغ دورة حياته في المختبر من ٦ إلى ٨ أسابيع تقريبًا، ومثل كل النباتات المزهرة، يمكن للسلالات الطافرة أن تُخزَّن بسهولة بكميات كبيرة على شكل بذور.

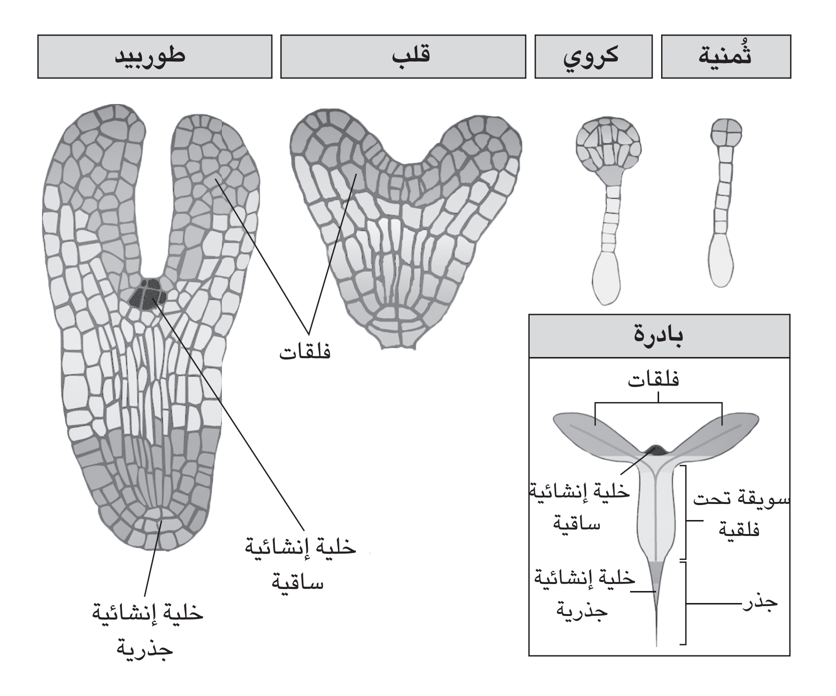
بعد الإخصاب، ينمو الجنين داخل البُذيرة، وهي تلك البِنية التي تُنشئ وتحتوي على الخلايا التناسلية الأنثوية داخل الزهرة، وفي خلال أسبوعين تكوِّن بذرةً ناضجة تسقط من النبات. ستبقى البذرة كامنةً إلى أن تأتي ظروف خارجية مواتية تؤدي إلى إثارة الإنبات. في الإنبات، يستطيل الجذر والساق ويخرجان من البذرة، وبمجرد أن تَخرج الساق فوق سطح التربة، تبدأ في التمثيل الضوئي (تَستخدم الطاقةَ من ضوء الشمس لتَصنع مركَّبات كربونية من ثاني أكسيد الكربون) وتَصنع أول أوراق حقيقية عند قمتها. بعد حوالي أربعة أيام من الإنبات، تصبح النبتة الصغيرة نباتًا قائمًا بنفسه. تكون براعم الزهور في العادة مرئيةً على النبتة الصغيرة بعد ٣ أو ٤ أسابيع من الإنبات، وتتفتح بعد أسبوع من ظهورها.

خلال التخلُّق الجنيني، تتأسس قطبية الساق-الجذر لجسد النبات، المعروفة بالمحور القمي-القاعدي، وتتشكل الخلايا الإنشائية للساق والجذر. ينطوي نمو جنين نبات أرابيدوبسيس على نمط ثابت لانقسام الخلية. يحدث الانقسام الأول عموديًّا على المحور

الطولي، قاسمًا إياه إلى خلية قمية وخلية قاعدية، ومؤسسًا قطبية أولية تنتقل إلى المحور القمي–القاعدي للنبات. تُنتِج الانقسامات التالية جنينًا يحتوي على حوالي ٣٢ خلية (الشكل ٣-٤). يستطيل الجنين وتبدأ الفلقات (بذور أوراق) في النمو كَبِنًى تشبه الأجنحة في أحد الطرفين، بينما يتكوَّن جذر جنيني في الطرف الآخر. تُعرف هذه المرحلة باسم مرحلة القلب. توجد الخلايا الإنشائية القميَّة القادرة على الانقسام المتواصل عند كلٍّ من طرفَي هذا المحور؛ فالخلايا الإنشائية الموجودة بين الفلقات تنشأ عنها الساق، بينما تلك الواقعة عند الطرف المعاكس من المحور ستكوِّن الجذر. سوف تصبح المنطقة بين الجذر الجنيني والساق المستقبلية ساقَ البادرة، وهي تعرف أيضًا باسم السويقة تحت الفلقية. وتنشأ معظم بِنى النبات البالغ تقريبًا من الخلايا الإنشائية القمية.

الجزيء العضوي الصغير المسمَّى «أوكسين» هو أحد أكثر الإشارات الكيميائية أهمية وحضورًا في عملية نمو النبات وتطوره. يُحدث هذا الجزيء تغيرات في التعبير الجيني. وفي بعض الأحيان يبدو أن الأوكسين يعمل على إحداث تخلُّق شكلي كلاسيكي، ويكوِّن تدريجًا للتركيزات ويحدد المصائر المختلفة طِبقًا لموقع الخلية على التدريج. إحدى وظائفه المعلومة منذ وقت مبكر في نبات أرابيدوبسيس نراها في أول مرحلة من التخلُّق الجنيني، عندما يحدد المحور القمي–القاعدي. ومباشرة بعد الانقسام الأول، يتم نقل الأوكسين من الخلية القاعدية إلى الخلية القمية، حيث يتراكم هناك. ويكون مطلوبًا من الأوكسين أن يحدد الخلية القمية، التي تُنشئ خلية المنشأ الساقية القمية. وخلال الانقسامات الخلوية التالية، يستمر نقل الأوكسين حتى يكون لدى الجنين حوالي ٣٢ خلية. وتشرع الخلايا القمية للجنين بعد ذلك في إنتاج الأوكسين، وينعكس اتجاه نقل الأوكسين فجأةً.

يحتوي النسيج الإنشائي على منطقة مركزية صغيرة من الخلايا الجذعية الذاتية التجديد. تبقى الخلايا الجذعية الإنشائية في حالة تجدُّد ذاتي بواسطة الخلايا التحتية الموجودة في المنطقة الوسطى، والتي تشكِّل المركز المنظِّم. يرجع حصول الخلايا الجذعية على هويتها إلى البيئة الميكروية التي يحافظ عليها المركز المنظم. تقوم خلايا المركز المنظم بالتعبير عن البروتين Wuschel، وهو عامل نَسْخ صندوقي مِثلي ضروري لإنتاج الإشارة التي تمنح الخلايا المغطية هويَّةَ الخلايا الجذعية الخاصة بها. تغادر الخلايا محيط النسيج الإنشائي لتكوِّن أعضاءً مثل الأوراق أو الأزهار، ويتم استبدالها من خلال منطقة مركزية صغيرة بها خلايا جذعية بطيئة الانقسام وذاتية التجدد تقع عند قمة النسيج



شكل ٣-٤: خريطة النشأة لجنين «أرابيدوبسيس تاليانا» الذي سيكوِّن بادرةً (في الشكل الداخلي).

الإنشائي. تتصرف الخلايا الجذعية بنفس الطريقة التي تتصرف بها الخلايا الجذعية الحيوانية، وتستطيع الانقسام لإنتاج خلية وليدة واحدة تبقى خليةً جذعية؛ وأخرى ينشأ عنها نسيج نباتي. وتستمر هذه الخلية الجذعية في الانقسام، وتُزاح الخلايا الناتجة عنها نحو المنطقة الطرفية للنسيج الانشائي؛ حيث تصبح الخلايا المؤسسة لعضو جديد، وتغادر النسيج الإنشائي، وتتمايز.

يعطي معظمُ النسيج الإنشائي القمِّي الجنيني لنبات أرابيدوبسيس النشأةَ لأول ست أوراق، بينما ينشأ الجزء المتبقي من الساق، بما فيها من سنابل الزهور، عن عدد صغير جدًّا من الخلايا الجنينية الموجودة في مركز النسيج الإنشائي. تنشأ الأوراق من مجموعات من الخلايا المؤسِّسة داخل المنطقة الطرفية للنسيج الإنشائي القمِّي للفرع.

وداخل البنية التي ستصير الورقةَ فيما بعدُ، يتشكَّل محوران جديدان لهما علاقة بالورقة المستقبلية: المحور القريب-البعيد (من قاعدة الورقة إلى قمتها)، والمحور الممتد من السطح العلوي للسطح السفلي. مع نمو الفرع، تظهر الأوراق من النسيج الإنشائي على فترات منتظمة ومسافات معينة. يتباين ترتيب الأوراق على طول الفرع في النباتات المختلفة. أحد أكثر ترتيبات الأوراق شيوعًا تتوزَّع فيه الأوراق المفردة بصورة حلزونية حول الفرع، ويمكِّنها ذلك أحيانًا من تكوين نمط حلزوني مدهش عند قمة الفرع. ويتكون في النبات الذي يحمل أوراقًا بترتيب حلزوني منشمُ ورقة جديدة في مركزِ أولِ مكانٍ متاحٍ خارج المنطقة المركزية للنسيج الإنشائي وفوق المنشم السابق. يشير هذا النمط إلى وجود آلية لترتيب الأوراق على أساس التثبيط الجانبي، وفيها يُثبط كلٌّ منشم تكوينَ ورقةٍ جديدة في خلال مسافة معينة.

تتوزع الخلايا بطريقة مختلفة في النسيج الإنشائي الجذري عنها في النسيج الإنشائي الفرعي، وهناك كثير من الأنماط المقولبة لانقسام الخلية. يتكوَّن النسيج الإنشائي الجذري، مثله مثل الفرعي، من مركز مُنظِّم يسمَّى المركز الساكن في الجذور، وفيه لا تنقسم الخلايا إلا نادرًا جدًّا، وتحيط به خلايا تشبه الخلايا الجذعية التي تكوِّن نسيج الجذر. المركز الساكن مهم لوظيفة النسيج الإنشائي. يلعب الأوكسين دورًا أساسيًّا في تحديد نمط الجذر أثناء نموه، كما يوجد حد أقصى ثابت لتركيز الأوكسين في المركز الساكن.

سنتناول نمو الزهرة في الفصل المتعلق بتكوين الأعضاء.

الفصل الرابع

التخلُّق

تمر جميع أجنَّة الحيوانات بتغيرات هائلة في الشكل أثناء نموها المبكر، ويَحدث هذا في الأساس أثناء عملية تكوُّن المُعيدة، التي تحوِّل صفيحةً ثنائية الأبعاد من الخلايا إلى الجسم المعقد الثلاثي الأبعاد للحيوان، وتتضمن عملية إعادة الترتيب الجذرية لطبقات الخلايا والحركة الموجهة للخلايا من مكان إلى آخر. إذا صح تشبيه تشكيل الأنماط برسم لوحة بالألوان، فإن التخلُّق يكون أقرب إلى تشكيل كتلة من الصلصال عديمة الشكل إلى شكل مميز يمكن التعرف عليه.

التغيير في الشكل هو إلى حدٍّ كبير مشكلةٌ في آليات الخلية، ويستلزم وجود قوًى تعمل على إحداث التغيير في شكل الخلية وتمكين الخلايا من الهجرة. توجد خاصيتان أساسيتان للخلية تشاركان في إحداث التغيير في الشكل الجنيني للحيوان؛ هما: الانقباض الخلوي، والالتصاق الخلوي. يمكن أن يؤدي انقباض أحد أجزاء الخلية إلى تغير شكلها. تحدث التغيرات في شكل الخلية بواسطة قوًى يُنتجها الهيكل الخلوي، وهو إطار بروتيني داخلي يتكون من خيوط. تلتصق الخلايا الحيوانية بعضها ببعض، وبالنسيج الداعم الخارجي الذي يحيط بها (المصفوفة خارج الخلوية)، من خلال تفاعلات تشمل بروتينات سطح الخلية؛ ومن ثم يمكن للتغير في بروتينات الالتصاق عند سطح الخلية أن يحدد قوة التصاق الخلايا بعضها ببعض ونوعيته. وتؤثر هذه التفاعلات الالتصاقية على التوتر السطحي للغشاء الخلوي، وهي خاصية تسهم في آليات سلوك الخلية. وممكن أن تهاجر الخلايا أيضًا، ويلعب الانقباض دورًا محوريًّا في هذا الأمر. هناك قوة إضافية تعمل أثناء التخلُّق — خصوصًا في النبات وأيضًا في بعض جوانب التخلق الجنيني في الحيوانات — وهي الضغط الهيدروستاتي الذي يسبب تمدد الخلايا. في النبات لا توجد حركة أو تغيُّر

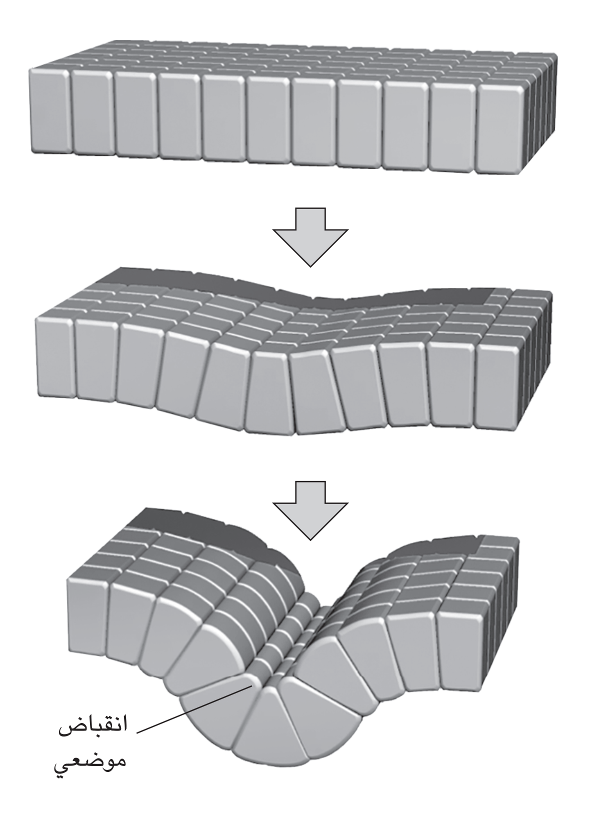
في الشكل، ويَحدث التغير في الشكل بواسطة الانقسام الخلوي الموجَّه وتمدُّد الخلايا. كما يلعب الانقسام الخلوي أيضًا دورًا حيويًّا في تغير شكل الحيوان.

يمكن للانقباضات الموضعية أن تغيِّر شكل الخلايا وأيضًا شكل الصفيحة الموجودة بها؛ فمثلًا، يحدث طي أي صفيحة خلوية — وهذه خاصية شائعة جدًّا في النمو الجنيني — بسبب تغيرات موضعية في شكل الخلية (الشكل ٤-١). يتسبب الانقباض في ناحية واحدة من الخلية في جعلها تأخذ شكلًا يشبه الوتد؛ وعندما يحدث هذا في عدد قليل من الخلايا الموجودة في صفيحة، يحدث انثناء في تلك البقعة، مغيِّرًا شكل الصفيحة. تتولَّد الانقباضات الخلوية الموضعية بواسطة خيوط بروتينية تشبه تلك الموجودة في العضلات، ولكن أبسط منها. يمكن أيضًا لتغيير نقاط الاتصال بين الخلايا أن يُحدث تغييرًا في الشكل العام، ويمكنه أن يسمح بانفصال مجموعات من الخلايا.

يمكن لكثير من الخلايا الجنينية أن تهاجر لمسافة طويلة جدًّا، مثل خلايا العرف العصبي. وهي تتحرك عن طريق مدِّ طبقة سيتوبلازمية تشبه صفيحة رقيقة؛ أو زوائد طويلة دقيقة تُسمَّى أقدامًا خيطية، تعلق على السطح الذي تتحرك عليه. يتم دفع كِلا هذين التركيبين المؤقتين إلى خارج الخلية بواسطة مجموعة من خيوط هيكل الخلية، ثم يؤدي انقباض الشبكة التي تشبه العضلة، سواء من مقدمة الخلية أو مؤخرتها، إلى تحرُّكها إلى الأمام.

يتم الحفاظ على سلامة الأنسجة في الجنين بواسطة التفاعلات الالتصاقية بين الخلايا، والتفاعلات بين الخلايا والمصفوفة خارج الخلوية؛ وتساعد الفروق في القدرة الالتصاقية للخلايا أيضًا على الحفاظ على الحدود بين الأنسجة والبِنى المختلفة. تلتصق الخلايا بعضها ببعض عن طريق جزيئات الْتِصاق خلوية مثل «الكادهيرينات»، وهي بروتينات توجد على سطح الخلية بإمكانها الارتباط بقوة مع البروتينات الموجودة على أسطح الخلايا الأخرى. لقد تم تحديدُ ما يقرب من ٣٠ نوعًا مختلفًا من الكادهيرينات في الفقاريات. ترتبط الكادهيرينات بعضها ببعض؛ وبشكل عام، يرتبط الكادهيرين فقط مع كادهيرين آخر من نفس النوع، ولكن يمكنها أيضًا الارتباط مع بعض الجزيئات الأخرى. يتم الْتِصاق خلية بالمصفوفة خارج الخلوية، التي تحتوي على بروتينات مثل الكولاجين، عن طريق ارتباط الإنتجرينات الموجودة في غشاء الخلية بجزيئات المصفوفة هذه.

تحدد جزيئات الالتصاق المعينة التي تعبِّر عنها الخلية أيُّ نوع من الخلايا يمكنها أن تلتصق به، وتشارك التغييرات في جزيئات الالتصاق المعبَّر عنها في عديد من ظواهر



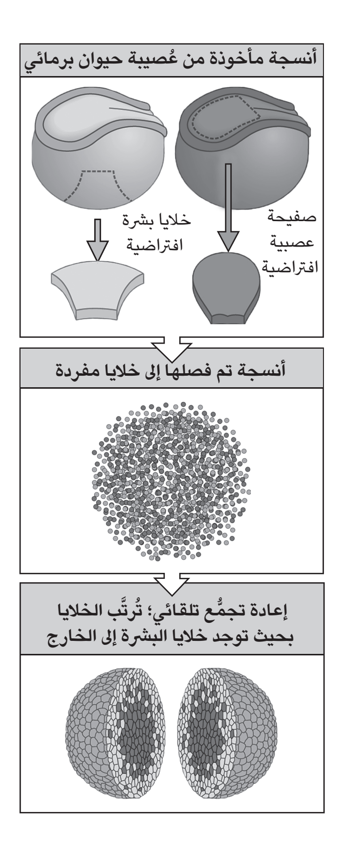
شكل ٤-١: الانقباض الموضعي لخلية في صفيحة يمكن أن يُحدث تغيرًا في شكل الصفيحة؛ مما يجعلها تنثني.

النمو. ويمكن توضيح الاختلافات في قدرة الخلية على الالتصاق بواسطة تجارب يتم فيها فصل خلايا متلاصقة من نوعين مختلفين من الأنسجة، ثم خلطها، ثم السماح لها بإعادة التجمُّع مرة أخرى. عند فصل خلايا البَشرة المفترضة للبرمائيات عن خلايا اللوح العصبي المفترض، وتُخلط ثم تترك كي تعيد التجمُّع؛ فإنها تقوم بإعادة تشكيل النسيجين المختلفين (الشكل ٤-٢). يتم العثور على خلايا البشرة، في نهاية المطاف، على السطح الخارجي للتجمع، محيطة بكتلة من الخلايا العصبية، أصبح نفس نوعَي الخلايا على تماسٍّ أحدهما مع الآخر. بالمثل تُرتِّب خلايا الأدمة الظاهرة والأدمة الوسطى

نفسها لتكوِّن كتلة من الخلايا، لكن في هذه المرة تكون الأدمة الظاهرة على السطح الخارجي، وتكون الأدمة الوسطى إلى الداخل. يكون هذا الفرز هو الحصيلةَ الكلية للحركة الخلوية والاختلاف في قوة الالتصاق. مبدئيًّا، تتحرك الخلايا بطريقة عشوائية في المجمل المختلط، مستبدِلةً الالتصاق الأقوى بالأضعف. التفاعل الالتصاقي بين الخلايا يُنتِج درجاتٍ مختلفةً من التوتر السطحي تكون كافيةً لتوليد سلوك الفرز، تمامًا مثلما يظل اثنان من السوائل غير القابلة للامتزاج، مثل الزيت والماء، منفصلَين عند خلط أحدهما بالآخر.

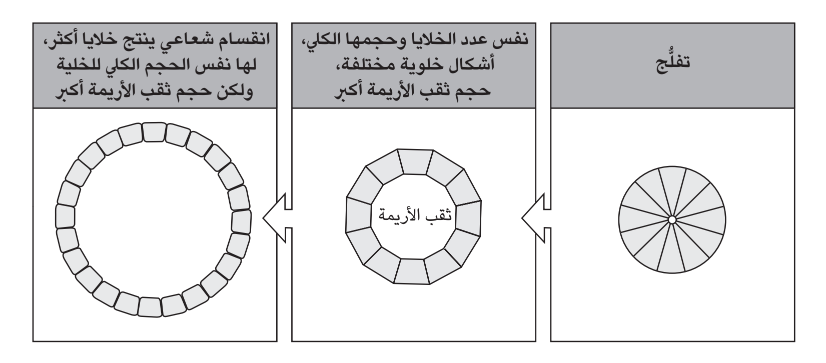
إن أول تغيُّر في شكل الجنين الحيواني النامي هو انقسام البويضة المخصَّبة بالتفلُّج إلى عددٍ من الخلايا الصغرى؛ وهو ما يؤدي في عديد من الحيوانات إلى تكوين كرة مجوفة من الخلايا؛ أي الأُرَيْمة التي تتكون من صفيحة ظهارية تحيط بتجويف داخلي مملوء بسائل (الشكل ٤-٣). يعتمد نمو هذه البنية من بويضة مخصبة على كلٍّ من الأنماط المعينة للتفلج والطريقة التي تتجمع بها الخلايا بعضها مع بعض، كما هو موضح في الرسم التخطيطي. من الممكن أن تتنوع أنماط التفلج المبكر بدرجة واسعة بين المجموعات الحيوانية المختلفة. يحدث التفلج بزاوية قائمة على سطح البويضة في التفلج الشعاعي، وتُنتج التفلجاتُ القليلة الأولى طبقاتٍ من الخلايا التي تتراصُّ بعضها فوق بعض مباشرة. هذا النوع من التفلج شائع في قنافذ البحر والفقاريات. تُظهر بويضات الرخويات (مثل القواقع) والديدان الحلقية (مثل ديدان الأرض) نوعًا آخر من أنماط التفلُّج يسمَّى التفلُّج الحلزوني، وفيه تكون الانقسامات المتتابعة في مستويات على زوايا طفيفة بعضها من بعض، منتجةً ترتيبًا حلزونيًّا للخلايا. يمكن لكمية المُحِّ في الخلية أن تؤثر على نمط التفلج. في الخلايا المُحيَّة المنخرطة في تفلج متناظر، يبدأ أخدود تفلُّجي في المنطقة المحتوية على أقل كمية من المح وينتشر بالتدريج عبر البويضة.

تنطوي عملية تكوُّن المُعيدة على تغييرات جذرية في التكوين العام للجنين؛ إذ تحوله إلى تكوين معقد ثلاثي الأبعاد. أثناء تكوُّن المُعيدة، يقوم برنامج من الأنشطة الخلوية — يتضمَّن هجرة الخلايا وتغييرات في شكل الخلية وقدرتها على الالتصاق — بإعادة تشكيل الجنين، بحيث تتحرك الأدمة الباطنة والأدمة الوسطى المستقبليتان نحو الداخل وتبقى الأدمة الظاهرة فقط على السطح الخارجي. يتم توفير القوة الأساسية لعملية تكوُّن المُعيدة عن طريق التغيير في شكل الخلايا، وهذه العملية معقدة جدًّا في الفقاريات، ويمكن رؤيتها بسهولة في جنين قنفذ البحر، الذي يتميز بكونه شفافًا؛ مما يمكِّن من



شكل ٤-٢: ترتيب خلايا البشرة وخلايا الصفيحة العصبية. تم فصل الخلايا من منطقتين في جنين الضفدع إلى خلايا مفردة ثم سُمح لها بإعادة التجمُّع. تجمعت خلايا البشرة كلها على السطح الخارجي والخلايا العصبية في الداخل.

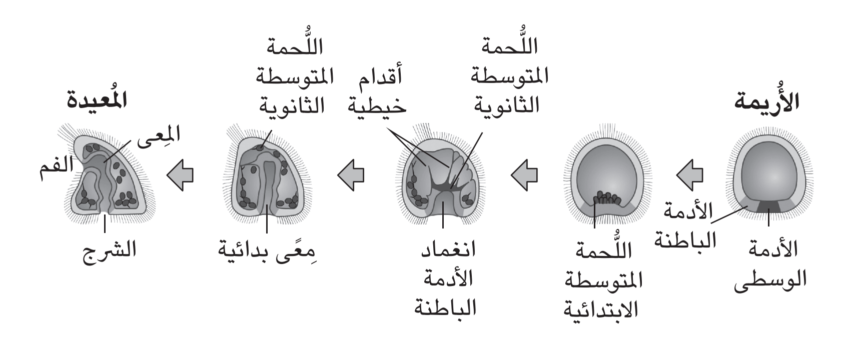
تصوير عملية تكوُّن المُعيدة. يَنتج عن التفلج الخلوي بعد الإخصاب صفيحة كروية تتكون من طبقة واحدة من الخلايا، تحيط بسائل يملؤها من الداخل. تكون الأدمة الوسطى والأدمة الباطنة المستقبليتان قد تَحدَّدتا بالفعل وتحتلَّان منطقة صغيرة من الكرة، والمنطقة المتبقية ينشأ عنها الأدمة الظاهرة. تبدأ عملية تكوُّن المُعيدة بأن تصبح خلايا الأدمة الوسطى متحركة؛ إذ ينفصل بعضها عن بعض، وتهاجر نحو الداخل



شكل ٤-٣: من الممكن أن يحدِّد تفلُّج الخلايا وترتيبها حجمَ الأُرَيْمة.

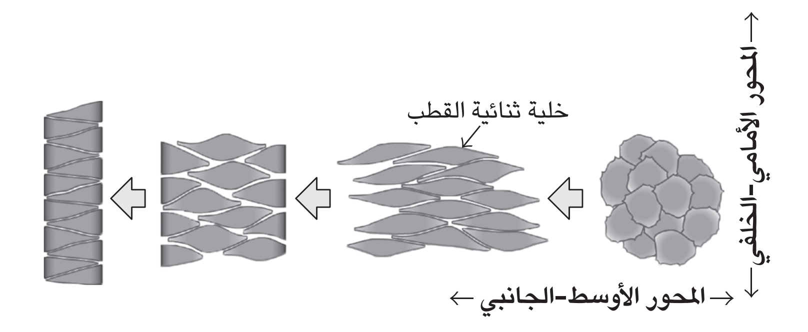
كخلايا منفردة لتشكِّل نمطًا مميزًا على السطح الداخلي للصفيحة (الشكل ٤-٤). تتحرك الخلايا بواسطة أقدام خيطية دقيقة يمكن أن يصل طولها إلى ٤٠ ميكرومترًا ويمكنها أن تمتد في عدة اتجاهات. عندما تتلامس الأقدام الخيطية مع الجدار وتلتصق به فإنها تنكمش جاذبةً جسمَ الخليةِ نحو نقطة التلامس. تمدُّ كلُّ خلية عددًا من الأقدام الخيطية؛ لذلك قد يكون هناك تنافُس بين الأقدام الخيطية، وتُسحَب الخلية في اتجاه منطقة الجدار التي تَصنع فيها الأقدامُ الخيطيةُ أكثرَ الروابط ثباتًا. وفي نهاية المطاف تتراكم الخلايا في المناطق التي يتم فيها عمل أقوى الروابط.

يتبع دخول الأدمة الوسطى حدوث انغماد الأدمة الباطنة وامتدادها لتكوين مِعًى جنينية. تنغمد الأدمة الباطنة كصفيحة متصلة من الخلايا. أما تكوُّن المِعى فيتم من خلال طَورين؛ حيث تنغمد الأدمة الباطنة في الطَّور الأول لتكوِّن أسطوانة قصيرة منضغطة تمتد حتى نصف المسافة عبر المنطقة الداخلية، ثم بعد ذلك تحدث وقفة قصيرة يستمر بعدها التمدد. في الطور الثاني، تُكوِّن الخلايا الموجودة عند طرف المِعى المنغمدة أقدامًا خيطية طويلة، تتصل بالجدار، ويؤدي انكماشها إلى جذب المِعى الآخذة في الاستطالة حتى تتلامس وتلتحم مع منطقة الفم، التي تكوِّن انغمادًا صغيرًا. ويشمل طَور تكوُّن المُعيدة هذا أيضًا التمديد التجمعي؛ وذلك بسبب إعادة الترتيب النشطة للخلايا داخل صفيحة الأدمة الباطنة.



شكل ٤-٤: عملية تكوُّن المُعيدة في قنفذ البحر.

يلعب التمديد التجمعي دورًا مهمًّا في تكوُّن المُعيدة في حيوانات أخرى وفي عمليات تَخلُّقية أخرى؛ وهو عبارة عن آلية لاستطالة صفيحة من الخلايا في اتجاه واحد مع تقليل عرضها في الوقت نفسه، ويَحدث عن طريق إعادة ترتيب الخلايا في داخل الصفيحة، بدلًا من هجرة الخلايا أو انقسامها. يحدث ذلك، على سبيل المثال، في عملية تمدد الأدمة الوسطى التي تجعل المحور الأمامي-الخلفي في أجنَّة البرمائيات يستطيل. كي يَحدث التمديد التجمعي، يجب أن يتحدد سابقًا المحور الذي سيتم إقحام الخلايا فيه وتمديده. تستطيل الخلايا أولًا في اتجاه عمودي على المحور الأمامي-الخلفي؛ أيْ الاتجاه الأوسط-الجانبي (الشكل ٤-٥)، كما أنها تصبح مرصوصة بعضها بموازاة بعض في اتجاه عمودي على اتجاه تمديد النسيج. تكون الحركة الفعلية، إلى حدٍّ كبير، محصورة في كلٍّ من نهايتَي الخلايا المستطيلة الثنائية الأقطاب، التي يختلط بعضها بالبعض — أو يُقحَم — دائمًا بطول المحور الأوسط-الجانبي، بحيث يتحرك بعض الخلايا نحو الوسط وبعضها الآخر يتحرك جانبيًّا. تُسبب حركةٌ ميكانيكية مشابهة تسمَّى «الإقحام الشعاعي» ترقِّق طبقةً متعددة الخلايا وتجعلها صفيحة أكثر رقة، ويترتب على ذلك تمديدها حول الحواف، كما هو الحال عند انتشار الأدمة الظاهرة في الضفدع. يحدث الإقحام الشعاعي في الأدمة الظاهرة المتعددة الطبقات من غطاء الحيوان؛ حيث يتم إقحام الخلايا في اتجاه عمودي على السطح، بحيث تصعد من طبقة إلى الطبقة التي تعلوها مباشرة؛ يؤدي هذا إلى زيادة في المساحة السطحية لصفيحة الخلايا، وكذلك رقتها بالمثل.



شكل ٤-٥: يحدث التمديد التجمعي عن طريق حركة الخلايا الثنائية القطب؛ ومن ثَمَّ تضيق صفيحة الخلايا وتتمدد.

ينطوي تكوُّن المُعيدة في الفقاريات على عملية إعادة ترتيب للأنسجة الأكثر إثارة وتعقيدًا من قنافذ البحر؛ لحاجة الفقاريات إلى إنتاج خطة جسمانية أكثر تعقيدًا. يزداد الأمر تعقيدًا في البرمائيات والأسماك والطيور؛ لوجود تعقيدات إضافية مَنشؤها وجود كميات كبيرة من المُح، ولكن النتيجة هي نفسها: تحوُّل صفيحة من الخلايا الثنائية الأبعاد إلى جنين ثلاثي الأبعاد، مع وجود الأدمات الظاهرة والوسطى والباطنة في المواضع الصحيحة لاستكمال نمو الجسم وتشكُّله. يحدث تكوُّن المُعيدة في الثدييات والطيور في الخط البدائي، ويتضمن تجمُّع خلايا الأديم الظاهر على خط الوسط، وانفصال الخلايا بشكل فردي عن الأديم الظاهر، ويتبع ذلك عملية الاستبطان والهجرة الداخلية والتمديد التجمعي.

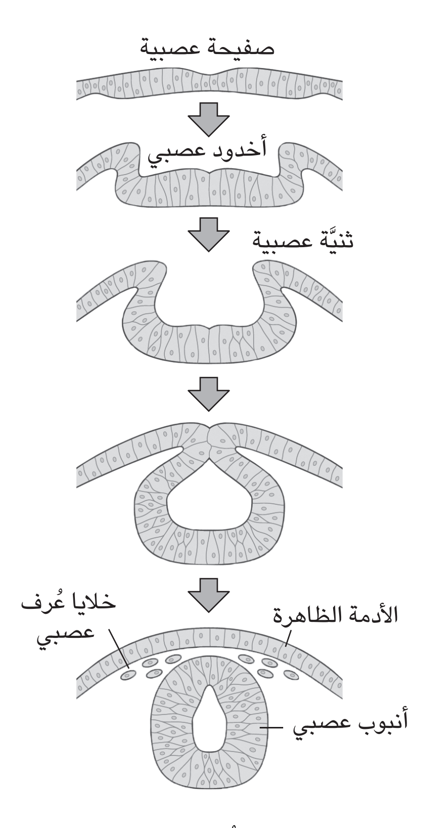
يبدأ تكوُّن المُعيدة في الضفدع في بقعة على الناحية الظهرية للأُرَيْمة، في اتجاه القطب النباتي. أُولى العلامات المرئية هي تكوين الخلايا التي تشبه الزجاجة بواسطة بعضٍ من خلايا الأدمة الوسطى الافتراضية. ويأتي تكوُّن الشكل الشبيه بالزجاجة نتيجةَ الانقباض القِمِّي للخلية (عند قمتها) وتكوينها أخدودًا في سطح الأُرَيْمة — فم الأُرَيْمة — حيث تكون شفته السفلى هي موقع منظم سبيمان. تبدأ طبقتا الأدمة الوسطى والباطنة في التحرك حول فم الأُرَيْمة، وتتسم حركتهما وتنظيمهما بالتعقيد. يحدث التمديد التجمعي

في كلٍّ من الأدمة الوسطى والأدمة الباطنة أثناء تحركهما إلى الداخل، وتعمل هذه العملية إلى جانب عملية استطالة الحبل الظهري على استطالة الجنين في الاتجاه الأمامي–الخلفي.

من الأسهل قليلًا وصف عملية تكوُّن المُعيدة في الفرخ والفأر والإنسان؛ حيث تَحدث من خلال الخط البدائي كما تم وصفه سابقًا. بالمثل فإن طبقة الأديم الظاهر الخارجي — الأدمة الظاهرة المستقبلية — ينشأ عنها كلٌّ من الأدمة الوسطى والباطنة. تتعين خلايا الأديم الظاهر كخلايا أدمة وسطى وباطنة في الخط وتقوم بمغادرة الأديم الظاهر وتتحرك عبر الخط إلى الداخل، وتُكوِّن أنسجة المِعى والأدمة الوسطى، مثل العضلات والغضروف وإمدادات الدم، كما وصفنا سابقًا في حالة الفرخ.

ينشأ عن تكوُّن العُصيبة في الفقاريات تشكُّلُ الأنبوب العصبي — وهو أنبوب من نسيج طلائي مستمَدٌّ من الأدمة الظاهرة الظهرية — ينمو ليكوِّن الدماغ والحبل الشوكي. وبعد إنشاء الأدمة الوسطى أثناء تكوُّن المُعيدة، تظهر خلايا الأدمة الظاهرة، التي سوف ينشأ عنها الأنبوب العصبي في البداية، كَلَوْحٍ سميك من الأنسجة — اللوح العصبي — تكون الخلايا فيه قد أصبحت عمودية أكثر. يتكوَّن الأنبوب العصبي للفقاريات بآليتين مختلفتين في مناطق الجسم المختلفة؛ فالأنبوب العصبي الأمامي، الذي يكوِّن الدماغ والحبل الشوكي الأمامي، يتكون بواسطة طي اللوح العصبي ليصبح أنبوبًا. وتصبح حواف اللوح العصبي مرتفعة فوق السطح، مكوِّنةً ثنيَّتين عصبيتين متوازيتين تنضمَّانِ معًا بطول الخط الوَسطي الظهري للجنين وتلتحمان عند حوافهما لتكوين الأنبوب العصبي، وينفصل الأخير بعد ذلك عن الأدمة الظاهرة المجاورة (الشكل ٤-٦). وعلى العكس من ذلك، ينمو الأنبوب العصبي الظهري من قضيب متماسك من الخلايا التي تُنمي فجوة داخلية أو ما يسمَّى التجويف. يحدث تقوُّس الصفيحة العصبية وتكوين الثنيَّات العصبية نتيجة للتغيرات في شكل الخلايا، تنقبض الخلايا الموجودة عند حافة الصفيحة، وهي التي تكون أكثر تقوُّسًا، عند سطحها القمِّي. ويحدث انفصال الأنبوب العصبي عن الأدمة الظاهرة بعد تكونها نتيجةً للتغير في قوة الْتِصاق الخلايا.

تنشأ خلايا العُرف العصبي في الفقاريات عند حواف الصفيحة العصبية، وتخضع لعملية تحوُّل من كونها خلايا ظهارية إلى متوسطية؛ مما يسمح لها بالابتعاد عن خط الوسط، والهجرة بعيدًا عنه إلى أيٍّ من الجانبين. وتستمد خلايا العرف العصبي الإرشادَ إلى مواقعها المختلفة من التفاعلات مع المصفوفة خارج الخلايا التي تتحرك فوقها،



شكل ٤-٦: تكوُّن الأنبوب العصبي.

وكذلك بالتفاعلات بين خلية وأخرى. تعطي خلايا العرف العصبي تشكيلة واسعة من الأنواع المختلفة للخلايا التي تشمل الخلايا العصبية وغضاريف الوجه والخلايا الصبغية.

يمثل التمدد الموجَّه قوةً مهمة في النبات، وينتج عن زيادة الضغط الهيدروليكي داخل الخلية. يُعد تضخم حجم الخلية عملية أساسية في نمو النبات وتشكُّله، تمدُّه بما يصل إلى خمسين ضعفًا من الزيادة في حجم الأنسجة. يمثل الضغط الهيدروليكي

المبذول على جدار الخلية القوة الدافعة للتمدد؛ وهو ينشأ نتيجة دخول الماء إلى الفجوات الخلوية بواسطة الانتشار الغشائي (الأسموزية). يتضمَّن تمدد الخلايا النباتية تخليق مواد جديدة وترسيبها في الجدار الخلوي، وهو مثال على التمدد الموجَّه. ويتحدد اتجاه نمو الخلية بتوجه لُييفات السليولوز في جدار الخلية.

الفصل الخامس

الخلايا الجنسية والجنس

تنمو الأجنَّة الحيوانية من خلية واحدة، وهي البويضة المخصبة أو الملقحة، وهي نتيجة اندماج بويضة وحيوان منوي. يوجد فرق جوهري، في الكائنات الحية التي تتناسل جنسيًّا، بين الخلايا الجنسية وخلايا الجسد الجسمية؛ فمن الأُولى تنشأ البويضات والحيوانات المنوية؛ ومن ثَمَّ تحدِّد طبيعة الجيل القادم، بينما لا تساهم خلايا الجسد جينيًّا في الجيل القادم. للخلايا الجنسية ثلاث وظائف رئيسية: الحفاظ على السلامة الجينية للخط الجنسي، وخلق تنوُّع جيني، ونقل المعلومات الوراثية إلى الجيل القادم. في كل الحيوانات ما عدا أبسطها، تكون الخلايا الجنسية هي الخلايا الوحيدة التي يمكنها تكوين كائن حي جديد؛ لذلك على عكس خلايا الجسم، التي تموت جميعها في نهاية المطاف، يمكن القول إن الخلايا الجنسية تعيش أطول من الأجسام التي أنتجتها؛ لذلك تكون هذه الخلايا خاصة جدًّا وبمنأًى عن التعرض للشيخوخة.

تكون نتيجة نمو الخلية الجنسية في الحيوانات إما حيوانًا منويًّا أو بويضة. البويضة هي خلية مميزة بوجه خاص؛ لأنها تُنتج جميع الخلايا في الكائن الحي في نهاية المطاف. في حالة الأنواع التي لا يحصل فيها الجنين على تغذية من الأم بعد التخصيب، يجب أن توفِّر البويضة جميع الأشياء اللازمة للنمو أيضًا؛ حيث لا يساهم الحيوان المنوي بأي شيء تقريبًا في الكائن الحي غير كروموسوماته المحتوية على الجينات.

تتحدد الخلايا الجنسية وتُعزل في الحيوانات في الجنين المبكر، بالرغم من أن البويضات الناضجة الجاهزة والحيوان المنوي لا يتكونان إلا في الحيوان البالغ. من الخصائص المهمة للخلايا الجنسية أنها متعددة القدرات؛ إذ يمكنها أن تُنتج كلَّ أنواع خلايا الجسم المختلفة. ومع ذلك نجد أن البويضات والحيوانات المنوية في الثدييات لديها جينات معينة، تختلف من حيث كونها معطلةً أثناء نمو الخلايا الجنسية، ويتم تعطيلها

بعملية تسمى الدمغ الجينومي كما سنذكر لاحقًا. وجدير بالذكر أن بعض الحيوانات البسيطة مثل الهيدرا، الذي سنقوم بمناقشته لاحقًا، يمكنها التناسل بطريقة لا جنسية بواسطة التبرعم، وحتى في بعض الفقاريات مثل السلاحف، يمكن للبويضات أن تنمو دون إخصاب. بالرغم من أن النبات يتكاثر جنسيًّا، فإنه يختلف عن معظم الحيوانات في أن الخلايا الجنسية لا تتحدد في وقت مبكر من نمو الجنين، بل أثناء نمو الزهور. من خصائص النبات الخاصة أن الخلية المفردة المأخوذة من النبات البالغ يمكن أن تُنتج نباتًا كاملًا.

تتمايز الخلايا الجنسية إلى بويضات وحيوانات منوية، داخل أعضاء تناسلية متخصصة تسمَّى مناسل: المبيض في الإناث والخصية في الذكور. في حالة الذباب والديدان الخيطية والسمك والضفادع، تساهم جزيئات، تقع في سيتوبلازم مخصوص في البويضة، في تحديد الخلايا الجنسية. أَوْضحُ مثال على ذلك نجده في الذبابة؛ حيث توجد منطقة بها سيتوبلازم مخصوص في القطب الخلفي للبويضة تقوم بتحديد الخلايا الجنسية. لا يوجد دليل على وجود مناطق خاصة في البويضة تقوم بتحديد الخلايا الجنسية في الفرخ أو الفأر أو الحيوانات الثديية الأخرى. يكون نمو طلائع الخلايا الجنسية الأولى، في كثير من الحيوانات، على مسافة من المناسل، ولا تهاجر إليها إلا في وقت لاحق فقط؛ حيث تقوم بالتمايز إلى بويضات أو حيوانات منوية. يمكن اكتشاف أول طلائع خلايا جنسية أولى في الفأر قُبيل ابتداء تكوُّن المُعيدة، وهي تكوِّن مجموعة من ست إلى ثماني خلايا. وبعد حوالي أسبوع واحد يصبح هناك ٤٠ من تلك الخلايا في الخط البدائي؛ وهي تمثل التكملة المتممة لطلائع الخلايا الجنسية الأولى التي سوف تهاجر إلى مناسل الفأر في آخر المطاف.

كي يظل عدد الكروموسومات ثابتًا من جيل إلى جيل، تُنتَج الخلايا الجنسية بواسطة نوع مخصوص من الانقسام الخلوي يسمى الانقسام الاختزالي، يتم فيه إنقاص عدد الكروموسومات إلى النصف. ما لم يحدث هذا التخفيض عن طريق الانقسام الاختزالي، فإن عدد الكروموسومات كان من شأنه أن يتضاعف كلَّ مرة تخصَّب فيها بويضة؛ لذلك تحتوي الخلايا الجنسية على نسخة واحدة من كل كروموسوم وتسمَّى فَردانية، بينما خلايا الطليعة للخلايا الجنسية والخلايا الجسدية الأخرى للجسم تحتوي على نسختين وتسمَّى ضِعفانية. يعني اختزال عدد الكروموسومات إلى النصف في الانقسام الاختزالي أنه عند الْتِقاء البويضة والحيوان المنوي في الإخصاب، يتم استعادة العدد الضِّعفاني للكروموسومات.

يشمل الانقسام الاختزالي انقسامين خلويين؛ وتتضاعف الكروموسومات قبل الانقسام الأول ولكن ليس قبل الانقسام الثاني؛ ومن ثَمَّ ينقص عددها إلى النصف. في مرحلة مبكرة في الانقسام الاختزالي الأول، تزدوج الكروموسومات المتناظرة وتتبادل المناطق؛ مما يولِّد كروموسومات تحتوي على مجموعات جديدة من الجينات، وبناءً عليه يَنتج عن الانقسام الاختزالي أمشاج تحمل كروموسوماتُها مزيجًا مختلفًا من الجينات مقارنةً مع الأصلية؛ وهذا يعني أنه عندما يلتقي الحيوان المنوي والبويضة عند الإخصاب، فإن الحيوان الذي سينتج عن هذا اللقاء سيكون مختلفًا في التركيب الجيني عن كلٍّ من والديه؛ ولهذا السبب رغم أن المولود قد يشبه والديه، فإنه لا يتطابق معهما في الشكل تمامًا. قد يحدث خطأ كبير أثناء عملية الانقسام الاختزالي لبويضة الإنسان ينتج عنه تكوُّن كروموسوم إضافي ٢١، وهو ما يعرف باسم تثلُّث الكرموسوم ٢١، نتيجةً لخطأ في الانقسام الاختزالي الأول. يسبِّب هذا التثلُّث الكروموسومي متلازمة داوِن، وهو أحد أكثر الأسباب الوراثية المسببة للتشوهات الخلقية وصعوبات التعلم.

ربما تعتمد البويضة النامية على الأنشطة التصنيعية للخلايا الأخرى؛ فعلى سبيل المثال، تُصنع بروتينات المُح في الطيور والبرمائيات بواسطة خلايا الكبد، ويحملها الدم إلى المبيض؛ حيث تدخل إلى البويضة النامية وتصبح معبأة بالصفائح المُحِّيَّة. تختلف البويضات اختلافًا شاسعًا في الحجم بين الحيوانات المختلفة، ولكنها دائمًا تكون أكبر من خلايا الجسم. في الثدييات، تخضع الخلايا الجنسية لعدد صغير من الانقسامات الخلوية أثناء هجرتها إلى المنسل ولا تتكاثر بعد الانقسام الاختزالي مرةً ثانية؛ وبهذا يكون عدد البويضات النامية في هذه المرحلة الجنينية، على وجه العموم، هو العددَ الأقصى الذي يمكن أن تنتجه أنثى الثدييات. في الإنسان، تضمحل معظم البويضات النامية قبل البلوغ، تاركة حوالي ٤٠٠ ألف بويضة على قيد الحياة من أصل ٦ إلى ٧ مليون. يقل هذا العدد مع التقدم في العمر، ويزداد التراجع في العدد حدةً بعد منتصف الثلاثينيات حتى انقطاع الطمث، الذي عادةً يكون في الخمسينيات من العمر. يقف نمو البويضات النامية في الثدييات وحيوانات فقارية أخرى عديدة معلقًا في أول مرحلة من مراحل الانقسام الاختزالي، ولكن بعد الولادة — وعندما تصبح الأنثى ناضجة جنسيًّا — تبدأ البويضة النامية عملية النضج، نتيجة للمحفزات الهرمونية.

يختلف نمو الحيوان المنوي اختلافًا كبيرًا عن البويضة. الخلايا الجنسية الضِّعفانية المنشئة للحيوانات المنوية لا تمر بعملية الانقسام الاختزالي في الجنين، ولكن تظل حبيسة

في مرحلة مبكرة من دورة الخلية في خصية الجنين، وتستأنف التزايد بعد الولادة. ولاحقًا في ذَكر الحيوان الناضج جنسيًّا، تخضع الخلايا الجذعية لانقسام اختزالي وتنمو لتصبح حيوانًا منويًّا؛ ولذلك، على عكس العدد الثابت من البويضات في إناث الثدييات، يستمر الذكر في إنتاج حيوانات منوية طوال فترة حياته.

بعض الجينات المعينة في البويضات والحيوانات المنوية تكون «مدموغة»، بحيث يختلف نشاط الجين الواحد حسب مصدره إذا كان أموميًّا أو أبويًّا. الدمغ الخاطئ يمكن أن يؤدي إلى تشوهات في النمو في الإنسان، وقد تم التعرف على ما لا يقل عن ٨٠ جينًا مدموغًا في الثدييات، وبعضها يساهم في التحكم في النمو؛ على سبيل المثال، عامِلُ النمو شبيه الأنسولين IGF-2 ضروري لنمو الجنين؛ ويكون الجين الخاص به معطَّلًا (مدموغًا) في الجينوم الأمومي، بحيث تكون النسخة الأبوية فقط من الجين هي النَّشِطة. يستفيد الأب من النمو الأقصى لذريته حتى يكون لجيناته فرصة جيدة في البقاء والاستمرار، بينما تستفيد الأم، التي قد تتزاوج مع ذكور مختلفة، بشكل أكبر عن طريق توزيع مواردها على كل نسلها؛ ولذلك تحتاج إلى منع النمو المتعاظم في أي جنين؛ ولذلك يُعطَّل جين مثل IGF-2 — الذي يعزز النمو الجنيني — في نسخة الأم. ومع ذلك، يوجد العديد من التأثيرات للجينات المدموغة بخلاف تأثيرها على النمو.

يرتبط عدد من اضطرابات النمو في الإنسان بالجينات المدموغة؛ فالأطفال الذين يعانون من متلازمة برادر-ويلي يعانون للبقاء أحياءً، وبعد ذلك يمكن أن يصبحوا مفرطي السمنة؛ كما تظهر عليهم أيضًا أعراض التخلف العقلي والاضطرابات العقلية مثل سلوك الوسواس القهري. تؤدي متلازمة أنجلمان إلى تخلف شديد حركي وعقلي، أما متلازمة بيكويث ويدمان فسببها تعطُّل عمومي في الدمغ على منطقة من الكروموسوم ٧؛ مما يؤدي إلى فرط نمو الجنين وزيادة الاستعداد للإصابة بالسرطان.

الإخصاب هو اتحاد البويضة بالحيوان المنوي، وهو المحفِّز للنمو. يرتبط الإخصاب وتنشيط البويضة بانطلاق هائل لأيونات الكالسيوم الحرة التي تسبب بدء اكتمال الانقسام الاختزالي في البويضة المخصبة بأن تؤثر على البروتينات التي تتحكم في الانقسام الخلوي. بعد ذلك تندمج نواتا البويضة والحيوان المنوي لتكوين نواة الجنين، وتبدأ البويضة في الانقسام وتشرع في تنفيذ البرنامج النمائي الخاص بها.

الحيوانات المنوية خلايا متحركة مصممة نموذجيًّا لتنشيط البويضة وإدخال نواتها إلى السيتوبلازم الخاص بها. وهي تتألَّف أساسًا من نواة، وميتوكوندريا توفر

مصدرًا للطاقة، وسوطٍ للحركة. لا يساهم الحيوان المنوي بأي شيء في الكائن الحي إلا بكروموسوماته. في الثدييات، تتفتت ميتوكوندريا الحيوان المنوي بعد الإخصاب؛ ومن ثَمَّ تكون كل الميتوكوندريا في الحيوان أمومية المصدر.

في كثير من الكائنات البحرية، مثل قنافذ البحر، تنجذب الحيوانات المنوية، التي يطلقها الذكور في المياه، إلى البويضات عن طريق تدريج للمادة الكيميائية التي تطلقها البويضات. تلتحم أغشية البويضة والحيوان المنوي، وتدخل نواة الحيوان المنوي داخل سيتوبلازم البويضة. في الثدييات وحيوانات أخرى عديدة، يتم تخصيب كل بويضة بواسطة حيوان منوي واحد من كل الحيوانات التي يطلقها الذكور. في كثير من الحيوانات، ومنها الثدييات، ينشِّط اختراق الحيوان المنوي آلية حجب في البويضة تمنع دخول أي حيوان منوي آخر. هذا أمر ضروري؛ لأن دخول أكثر من نواةِ حيوانٍ منويٍّ إلى البويضة سيؤدي إلى وجود مجموعات إضافية من الكروموسومات؛ مما يؤدي إلى نمو غير طبيعي. في أجنَّة البشر المصابين بمثل هذه التشوهات يفشل النمو. تمنع آليات البويضة الإخصاب بأكثر من حيوان منوي واحد، وعادةً ما تحاط البويضة غير المخصبة بعدة طبقات واقية خارج الغشاء الخلوي. للكائنات الحية المختلفة طرق مختلفة لضمان الإخصاب بحيوان منوي واحد؛ على سبيل المثال، في الطيور، يخترق العديد من الحيواناتِ البويضةَ ولكنَّ نواةَ واحدٍ فقط منها هي التي تندمج مع نواة البويضة؛ وتتحطم نَوى الحيوانات المنوية الأخرى في السيتوبلازم.

يوجد عدد قليل جدًّا من البويضات الناضجة في الثدييات — عادة واحدة أو اثنتان في الإنسان وحوالي ١٠ في الفئران — تنتظر الإخصاب، بينما يصل إلى هذه البويضات بالفعل ما يصل إلى مائة مليون من الحيوانات المنوية المقذوفة. يمكن أن تُخصَّب البويضات البشرية وبويضات الثدييات الأخرى في مزرعة ثم يتم نقل الجنين في مرحلة مبكرة جدًّا إلى رحم الأم؛ حيث ينغرس وينمو بطريقة طبيعية. هذا الإجراء المسمَّى التخصيب في المختبر (يُعرَف أيضًا بأطفال الأنابيب) يؤدي خدمة جليلة للأزواج الذين لديهم صعوبات في الحمل لأسباب متنوعة. نحن الآن نستخدم التخصيب في المختبر كعلاج لحالات العقم في الإنسان كأمر مُسلَّم به، رغم أنه لم يمضِ على تطبيقه والحصول على أول طفل أنابيب — تدعى لويز براون، ولدت في المملكة المتحدة — إلا ٣٠ عامًا. يمكن كذلك إخصاب بويضة بشرية بواسطة حقن حيوان منوي واحد سليم داخل بويضة في المزرعة، وهذا مفيد عندما يكون العقم ناتجًا عن عدم قدرة الحيوان المنوي على اختراق البويضة. يمكن تجميد أجنَّة التخصيب في المختبر ثم زرعها بنجاح بعد ذلك بسنين عديدة.

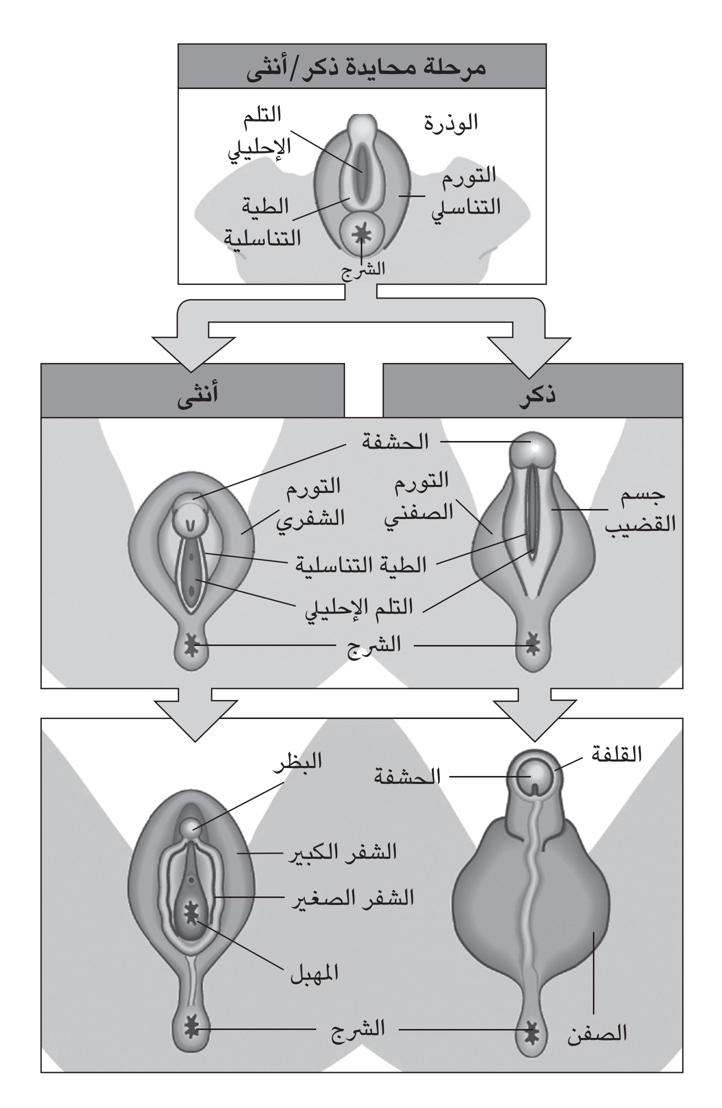
في الآونة الأخيرة، أصبح من الممكن فحص جينات الأجنَّة الناتجة عن التخصيب في المختبر بغرض تجنب زراعة جنين به عيب جيني وراثي. وبسبب قدرة الأجنَّة البشرية على التنظيم، يمكن إزالة خلية واحدة من الجنين أثناء التفلُّج المبكر دون تغيير يُذكر في نموه اللاحق، ثم يتم فحص الدنا الخاص بهذه الخلية المفردة ويُبحث عن وجود الطفرات التي تسبب أمراضًا. يُجرى هذا الفحص السابق على الغرس بصورة منتشرة في حالات يُعرف عنها أن الآباء والأمهات حاملون لمرض وراثي معين مثل التليف الكيسي. وهذا الفحص يضمن أن الأجنَّة ذات الجينات الطبيعية هي التي يتم غرسها في الأم. يزداد الطلب على تشخيص ما قبل الغرس؛ لأنه يمكن استخدامه، ليس فقط في اكتشاف الطفرات في الجينات التي تؤثر على الطفل الحديث الولادة، ولكن أيضًا في اكتشاف الجينات التي تعرِّض الشخص للمرض في مرحلة لاحقة من حياته. كمثال على ذلك نجد طفرات الجين BRCA1 التي تُعرِّض النساء للإصابة بسرطان الثدي والمبيض، وهي ترتبط بنسبة ٨٠٪ من هذه الأورام في النساء المعرَّضات وراثيًّا للسرطان. في الذكور، ترتبط طفرات الجين BRCA1 بزيادة القابلية للإصابة بسرطان البروستاتا؛ لذلك عند استبعاد الأجنَّة ذات الطفرات في الجين BRCA1، يمكن إزالة التعرض الوراثي لهذه الأنواع من السرطانات من العائلة. يثير التشخيصُ الجيني السابق للغرس بعضَ المسائل العملية والأخلاقية، مثل السؤال بشأن ماهية الأمراض الجينية التي يجب عمل الفحص لاكتشافها. حتى عندما لا يكون الفحص هو موضوعَ النقاش فإن التخصيب في المختبر يُنتج عادةً أجنَّة أكثر عددًا من تلك التي تم غرسها؛ ويظل ما ينبغي علينا فعله بهذه الأجنَّة الفائضة مسألةً خلافية، ولكن يتم التخلص من معظمهم وحسب.

يكون النمو المبكر متماثلًا في كلٍّ من ذكور أجنَّة الثدييات وإناثها، ولا تظهر الاختلافات الجنسية إلا في مراحل لاحقة. يتحدد نمو الفرد وراثيًّا كذكر أو أنثى عند الإخصاب من واقع المحتوى الكروموسومي للبويضة والحيوان المنوي اللذين يندمجان كي يكوِّنا البويضة المخصَّبة. يوجد نوعان من كروموسومات الجنس؛ إكس وَواي. تحتوي خلايا الأنثى على كروموسومَي إكس (إكس إكس)، بينما يمتلك الذكور كروموسوم إكس وكروموسوم واي (إكس واي). كل حيوان منوي يحمل إما كروموسوم إكس وإما واي، بينما تحتوي البويضة على كروموسوم إكس؛ ومن ثَمَّ، يتحدد جنس جنين الثدييات لحظة الإخصاب، عندما يقدم الحيوان المنوي إما كروموسوم إكس وإما واي للبويضة. هناك جين على كروموسوم واي، هو SRY يسبب نمو الخصيتين، وهي تقوم

بإفراز هرمونات مثل الهرمون الخصوي (التستوستيرون) الذي يسبب نمو الأنسجة الذكورية ويثبِّط نمو الأنسجة الأنثوية. يرجع نمو القضيب وكيس الصفن في الذكور، بدلًا من البظر والشفرين في الإناث، وإنقاص حجم الغدد الثديية في الذكور؛ إلى تأثير هرمون التستوستيرون (شكل ٥-١). في الحيوانات الأخرى مثل الذبابة، يحدد عددُ الكروموسومات إكس إكس في كل خلية جنسَها، ولا دور للهرمونات في ذلك.

يتضح الدور الذي تلعبه الهرمونات في النمو الجنسي للثدييات من خلال حالات نادرة من النمو الجنسي الشاذ. بعض الذكور ذوو الكروموسومَين إكس وواي يَنْمُون كإناث من ناحية المظهر الخارجي، بالرغم من أن لديهم خصيتين ويقومون بإفراز هرمون التستوستيرون، إذا كانت لديهم طفرة جعلتهم غير حساسين للتستوستيرون. وعلى العكس، الإناث — من الناحية الجينية — ذوات الكروموسومَين إكس من الممكن أن ينمون بنمط ظاهري ذكوري في المظهر الخارجي إذا تعرضْن لهرمونات ذكرية أثناء النمو الجنيني. في غياب الكرموسوم واي، يسير النمو بشكل افتراضي في مسار الأنوثة. هناك أيضًا حالات نادرة لإناث يمتلكْن الكروموسومَين إكس وواي، وذكور يمتلكون الكروموسومَين إكس ويبدون ذكورًا من الناحية الجسدية. يكون هذا نتيجة لفقدان جزء من كروموسوم واي في الإناث ذوات الكروموسومين إكس وواي، أو نتيجة نقل جزء من الكروموسوم واي إلى الكروموسوم إكس في الذكور ذوي الكروموسومين إكس. يمكن أن يحدث هذا أثناء الانقسام الاختزالي في الخلايا الجنسية للذكور؛ حيث تكون الكروموسومات إكس وواي قادرة على الازدواج، ويحدث تبادل بينهما.

في كثير من الحيوانات مثل الثدييات، بما في ذلك الإنسان، يوجد عدم توازن في الجينات المرتبطة بالكروموسوم إكس بين الجنسين؛ فأحد الجنسين يملك نسختين من الكروموسوم إكس، بينما يملك الآخر نسخة وحيدة فقط. هذا الخلل يجب أن يُصحح حتى يكون مستوى التعبير الخاص بالجينات الموجودة على الكروموسوم إكس هو نفسه في كلا الجنسين. تُسمَّى الآلية التي يتم بها التعامل مع الخلل في الجينات المرتبطة بالكروموسوم إكس «التعويض بالمعايرة». يؤدي عدم تصحيح الخلل إلى تشوهات وتوقُّف النمو. تحقِّق الثدييات مثل الفئران والإنسان التعويضَ بالمعايرة في الإناث بواسطة تعطيل أحد كروموسومَي إكس، تختاره عشوائيًّا، في كل خلية. وبمجرد تعطيل الكروموسوم إكس في خلية جنينية، يبقى هذا الكروموسوم في حالة غير نشطة في جميع خلايا الجسم، ويستمر التعطيل طوال حياة الكائن الحي. أحيانًا يكون التأثير



شكل ٥-١: نمو الأعضاء التناسلية في الإنسان. في المراحل الجنينية المبكرة، تَكُون الأعضاء التناسلية هي نفسها في الذكور والإناث. وبعد تكوُّن الخصية في الذكور تشكِّل الوذرةُ والطيةُ التناسليةُ القضيبَ، بينما في الإناث تشكلان البظر والشفرين الصغيرين. يشكل البروز التناسلي كيس الصفن في الذكور والشفرين الكبيرين في الإناث.

الفسيفسائي لتعطيل الكروموسوم إكس ظاهرًا في جلود إناث الثدييات؛ فإناث الفئران التي يُعطَّل فيها أحد جينات الأصباغ على الكروموسوم إكس، تُرى بقعٌ من الألوان على جلودهن، أنتجتها خلايا بشرة مستنسخة تعبِّر عن الكروموسوم إكس الحامل لجين الصبغة النشط. يعمل التعويض بالمعايرة بطريقة مختلفة في الذباب؛ فعوضًا عن تثبيط نشاط الكروموسوم إكس «الإضافي» في الإناث، يزداد نَسْخ الكروموسوم إكس في الذكور بنحو الضعف. في الديدان الخيطية، يتم تحقيق التعويض بالمعايرة بواسطة إنقاص مستوى تعبير الكروموسوم إكس في الديدان ذات الكروموسومَين إكس؛ بحيث يتساوى مع مستواه في الذكور التي لديها كروموسوم إكس منفرد.

خلافًا للحيوانات، لا يعزل النبات خلايا جنسية في الجنين، ويتم تحديد الخلايا الجنسية فقط عند نمو الزهرة. تستطيع أيُّ خلية إنشائية، من حيث المبدأ، تكوينَ خلية جنسية من أيٍّ من الجنسين، ولا توجد كروموسومات جنسية. ينشأ عن الغالبية العظمى من النباتات الزهرية أزهار تحتوي على الأعضاء الجنسية الذكرية والأنثوية، وهي التي يتم فيها الانقسام الاختزالي. أعضاء الجنس الذكرية هي: السداة؛ وهي تنتج حبوب اللقاح، التي تحتوي على نَوى الأمشاج الذكرية المناظِرة للحيوانات المنوية في الحيوانات. تقع أعضاء التناسل الأنثوية في منتصف الزهرة، وهي تتكون من مبيض به كَرْبَلَتان تحتويان على البُذيرات. كل بُذيرة تحتوي على بويضة نامية، وعندما تسقط حبة لقاح على سطح كربلة، ينمو منها أنبوب يقوم باختراق الكربلة ويقدم نواتَي حبتَي لقاح فردانيتَيْن للبويضة. تقوم نواة واحدة بإخصاب خلية البويضة، بينما تندمج الأخرى مع نواتين أخريين في البويضة. ينشأ عن هذا خلية ثلاثية، سوف تنمو إلى نسيج متخصص مغذٍّ — السويداء — يحيط بالبويضة المخصبة ويوفر لها مصدرًا للغذاء اللازم للنمو الجنيني.

الفصل السادس

تمايُز الخلايا والخلايا الجذعية

تُعرف عملية نمو الأنواع العديدة المختلفة من الخلايا، مثل العضلات والدم والجلد، باسم التمايز الخلوي، وهي عملية تبدأ في الجنين النامي وتستمر بعد الولادة وطوال مرحلة البلوغ. تَنتُج خواص الخلايا المتخصصة، مثل الأعصاب أو العضلات أو الجلد، من نمط معين من النشاط الجيني يحدد نوع البروتينات التي تُخلَّق. يوجد أكثر من ٢٠٠ نوع من الخلايا المتخصصة والمعروفة جيدًا في الثدييات. ويبقى السؤال المحوري في عملية التمايز هو: كيف تتطور هذه الأنماط المخصوصة للنشاط الجيني؟ يخضع التعبير الجيني لمجموعة معقدة من الضوابط التي تشمل أفعال عوامل النسخ، والتعديلات الكيميائية للدنا، وتلعب الإشارات الخارجية دورًا أساسيًّا في التمايز بأن تشغِّل مسارات الإشارات بين الخلوية التي تؤثر على التعبير الجيني.

في البداية تكون الخلايا الجنينية متشابهة، ولكنها سرعان ما تصبح مختلفة وتكتسب هويَّات متمايزة ووظائف متخصصة. الخلايا الجنينية المبكرة المقدَّر لها أن تصبح أنواعًا مختلفة من الخلايا، تختلف فقط بعضها عن بعض أساسًا في نمط النشاط الجيني لديها؛ ومن ثَمَّ في البروتينات الموجودة. يحدث التمايز على مر أجيال متعاقبة من الخلايا، وتكتسب الخلايا بالتدريج مميزات جديدة بينما تصبح مصائرها المحتملة أكثر حصرًا. الطلائع المبكرة لخلايا الغضروف والعضلات لا توجد اختلافات بنيوية واضحة فيما بينها؛ ولذلك يشبه بعضها بعضًا ومن الممكن وصفها بأنها غير متمايزة، إلا أنها سوف تتمايز إلى غضاريف وعضلات على التوالي، عند استزراعها تحت ظروف مناسبة. وبالمثل، في مرحلة مبكرة من تمايُز طلائع خلايا الدم البيضاء، تكون غير مميزة بنيويًّا عن خلايا الدم الحمراء، ولكن تختلف عنها في البروتينات التي تعبر عنها.

وكما هو الحال مع العمليات المبكرة في النمو، تكون السمة المحورية في التمايز الخلوي هي تغيُّرَ التعبير الجيني؛ مما يؤدي إلى تغيير في بروتينات الخلية. الجيناتُ المعبَّرُ عنها في خلية متمايزة لا تتضمن فقط مجموعةً واسعةً من بروتينات «التدبير المنزلي»، مثل الإنزيمات المشاركة في استقلاب الطاقة، ولكن أيضًا الجيناتِ التي تُشفِّر بروتينات محددة تميز الخلية الكاملة التمايز؛ على غرار الهيموجلوبين في خلايا الدم الحمراء، والكيراتين في خلايا بشرة الجلد، والأكتين الخاص بالعضلات، وخيوط الميوسين البروتينية في العضلات. يمكن لتعبير بروتين واحد أن يغير حالة التمايز الخاصة بخليةٍ ما، فإذا تم إدخال الجين myoD إلى خلايا مولِّدة ليفية — خلايا نسيج ضام — على سبيل المثال، فسوف تنمو هذه الخلايا لتصبح خلايا عضلية؛ حيث يقوم هذا الجين بتشفير منظم نَسخ رئيسي خاص بالتمايز العضلي. ومع ذلك فإن من المهم إدراك أن عدة آلاف من الجينات المختلفة تكون نشطة في أي خلية معينة في الجنين في الوقت عينه، إلا أن عددًا صغيرًا فقط منها ربما يساهم في تحديد مصير الخلية أو التمايز. ويمكن لتقنيات خاصة أن تكشف جميع الجينات التي يتم التعبير عنها في نسيج معين أو عند مرحلة معينة من النمو.

من المعروف أن تمايز الخلايا تتحكم فيه مجموعة واسعة من الإشارات الخارجية، لكن من المهم تذكُّر أنه في حين أن هذه الإشارات الخارجية كثيرًا ما يشار إليها بأنها «إرشادية»، فإنها في الواقع «انتقائية»؛ بمعنى أن عدد الاختيارات النمائية المتاحة لخليةٍ ما في أي وقت معين يكون محدودًا. وتتحدد هذه الاختيارات بالحالة الداخلية للخلية، التي تعكس تاريخها النمائي. لا تستطيع الإشارات الخارجية، على سبيل المثال، تحويل خلية أدمة باطنة إلى خلية عصبية أو عضلية. تكون معظمُ الجزيئات التي تعمل كإشاراتٍ نمائيةٍ مهمةٍ بين الخلايا أثناء النمو بروتينيةً أو ببتيديةً، ويكون تأثيرها عادة هو الحثَّ على التغيير في التعبير الجيني. ترتبط هذه البروتينات والببتيدات بمستقبلات في الغشاء الخلوي، ويتم نقل الإشارة إلى نواة الخلية بواسطة مسارات إشارات بينَ خلوية؛ أي نقل الإشارة بالوساطة. يمكن استخدام نفس الإشارة الخارجية مرات ومرات مع وجود تأثيرات مختلفة؛ لأن التواريخ التي مرت بها الخلايا سابقًا مختلفة.

تحتوي كل خلية في جسم الكائن المتعدد الخلايا على نواة مستمدة من النواة المفردة في البويضة المخصبة، ولكن تختلف أنماط النشاط الجيني في الخلايا المتمايزة اختلافًا هائلًا بين نوعٍ من أنواع الخلايا ونوع آخر. كي نفهم الأساس الجزيئي للتمايز الخلوي،

علينا أن نعرف أولًا الكيفية التي يمكن أن يعبِّر بها أيُّ جين عن نفسه بطريقة خاصة بهذه الخلية. لماذا يُفعَّل جين معين في إحدى الخلايا وليس في خلية أخرى؟ معظم الجينات الأساسية المتحكمة في النمو تكون مبدئيًّا في حالة خمود وتحتاج إلى تنشيط عوامل النسخ لتشغيلها، وهذه المنشطات ترتبط بمناطق تحكُّم تنظيمي معينة في الدنا، وغالبًا ما يطلق عليها المعززات. وبالنسبة لأي جين، تكون خصوصية تنشيطه راجعة إلى تجميعات معينة من البروتينات المنظمة للجينات، التي ترتبط بمواقع فردية في مناطق التحكم (انظر شكل ١-١). يوجد على الأقل ١٠٠٠ عامل نسخٍ مختلف مشفِّر في جينومات الذبابة والدودة الخيطية، وما يصل إلى ٣٠٠٠ في الجينوم البشري. يوجد حوالي خمسة عوامل نسخ مختلفة، في المتوسط، تعمل معًا في أي منطقة تحكُّم، وفي بعض الحالات، يكون عددها أكبر من ذلك كثيرًا. وبالإضافة إلى المواقع التي تربط المنشطات، قد تحتوي مناطق التحكم على مواقع تربط القوامع؛ أي البروتينات التي تثبط التعبير الجيني، وتقوم بمنع التعبير الجيني في الوقت الخطأ أو في المكان الخطأ. وعلى وجه العموم، يمكن افتراض أن تفعيل كل جين يتضمَّن مزيجًا فريدًا من عوامل النسخ. في الفقاريات، ترتبط تعديلات كيميائية في مواقع معينة في الدنا بمنع النَّسخ في هذه المناطق، وهذا يقدم آلية لتمرير نمط محجوب من أنشطة الجين إلى الخلايا الوليدة. يعرف هذا باسم التأثير الوراثي للجينات، ويمكن له أن يستمر إلى الجيل التالي عندما يحدث في جينات الخلايا الجنسية.

تنطوي الخلايا الجذعية على بعض الخصائص المميزة المتعلقة بالتمايز؛ فمن الممكن أن تنقسم خلية جذعية واحدة لتُنتج خليتين وليدتين، تبقى إحداهما خلية جذعية بينما تُنتج الأخرى نسلًا من خلايا متمايزة. يَحدث هذا في جلدنا وأمعائنا باستمرار وأيضًا عند إنتاج خلايا الدم، كما يَحدث هذا أيضًا في الجنين. أحد الأسس التي بُني عليها هذا السلوك هو وجود اختلاف جذري بين الخليتين المتولدتين؛ لأن الانقسام الخلوي في الخلايا الجذعية غير متناظر؛ مما يَنتج عنه حصول الخليتين الجديدتين على مكونات بروتينية مختلفة. السبب المحتمل الآخر هو أن الإشارات الخارجية تجعل الخليتين الوليدتين مختلفتين: خلية وليدة تبقى في محراب خلوي جذعي وتستمر في تجديد نفسها بسبب إشارات واردة من الخلايا المجاورة، بينما الأخرى ينتهي بها المطاف خارج المحراب وتقوم بالتمايز. الخلايا الجذعية الجنينية الموجودة في الكتلة الخلوية الباطنية لجنين الثدييات المبكر، عند تكوُّن الخط البدائي، يمكنها أن تتمايز إلى أنواع كثيرة من الخلايا

عند استزراعها، ولها استخدامات محتملة في الطب التجديدي. وكما سنناقش لاحقًا، أصبح من الممكن الآن تحويل خلايا الجسم البالغ إلى خلايا جذعية؛ الأمر الذي توجد له تطبيقات هامة في الطب التجديدي.

تكوُّن الدم مثال تطبيقي لتمايز الخلايا تمت دراسته بعناية على وجه الخصوص. تَكُون الخلايا الجذعية المسئولة عن تكوُّن الدم متعددةَ القدرات؛ إذ يمكنها أن تُنتج أنواعًا متعددة من الخلايا. يمكن الاستدلال على وجود خلايا جذعية متعددة القدرات لتكوُّن الدم من خلال قدرة الخلايا في نخاع العظام على إعادة بناء النظام الدموي والمناعي عند زرعها في أفراد دُمِّر نخاع العظم لديهم، وهذه الخاصية تم استغلالها علاجيًّا في استخدام زرع نخاع العظام لعلاج أمراض الدم وجهاز المناعة. يحتوي نخاع العظام على خلايا جذعية متعددة القدرات، وهي التي تُخصَّص بشكل لا رجعة فيه لإحدى السلالات المؤدية إلى مختلف أنواع خلايا الدم. تَحدث كل هذه الأنشطة في البيئة المصغَّرة لنخاع العظام ويتم تنظيمها بواسطة إشارات خارجية. عملية تكوُّن الدم هي بالفعل نظام نمائي كامل مُصغَّر، تُنتِج فيه خليةٌ جذعيةٌ منفردةٌ متعددةُ القدراتِ العديدَ من خلايا الدم المختلفة. هناك إحلال مستمر لخلايا الدم؛ ومن ثَمَّ يكون حتميًّا استمرارُ عملية تكوُّن الدم طوال العمر. أحد المقاييس التي توضح مدى تعقيد عملية تكوُّن الدم، أن الخلايا المشاركة وُجد أنها تعبر عمَّا لا يقل عن ٢٠٠ عامل نسخ، وعدد مماثل من البروتينات المرتبطة بالأغشية، وحوالي ١٥٠ جزيء إشارة.

السمة الرئيسية لتمايز خلايا الدم الحمراء هي تكوُّن كميات كبيرة من البروتين الحامل للأكسجين؛ الهيموجلوبين؛ الأمر الذي يتطلب التنظيم المنسق لمجموعتين مختلفتين من جينات الجلوبين بواسطة عوامل النسخ. يُنتَج كل الهيموجلوبين الموجود في خلية الدم الحمراء المتمايزة بالكامل قبل إتمام التمايز النهائي — في الثدييات — عندما تطرد النواة من الخلية. يُصنَع الهيموجلوبين في الفقاريات من سلاسل الجلوبين؛ سلسلتين متماثلتين من النوع ألفا وسلسلتين متماثلتين من النوع بيتا. في الثدييات، يتم التعبير عن أعضاء مختلِفين من كل عائلة في المراحل المختلفة من النمو كي يتم إنتاج هيموجلوبين متمايز أثناء حياة الجنين البدائي والجنين والبالغ. وهذا أحد جوانب تكيف الثدييات للمتطلبات المختلفة لنقل الأكسجين في المراحل المختلفة من الحياة؛ فعلى سبيل المثال، هيموجلوبين جنين الإنسان لديه ميل أكبر للارتباط بالأكسجين من هيموجلوبين البالغين؛ وهو لذلك قادر على نقل الأكسجين بكفاءة للجنين. هذا التعبير المنظِّم للهيموجلوبين يعتمد على

منطقة تقع على مسافة بعيدة من الجين الذي يلتفُّ بطريقةٍ تمكِّن البروتينات المرتبطة به من الاتصال والتفاعل مع البروتينات التي تعزز جين الهيموجلوبين. تسبب الطفرات في جينات الجلوبين ظهور العديد من أمراض الدم الوراثية الشائعة نسبيًّا. أحد هذه الأمراض — فقر الدم المِنْجلي — تسببه طفرة نقطية (تغير نيوكليوتيد واحد في الجين). في الأفراد الذين لديهم نسختان من هذه الطفرة، تتجمع جزيئات الهيموجلوبين غير الطبيعي في صورة ألياف؛ مما يضطر الخلايا إلى اتخاذ شكل المِنجل المميِّز للمرض. لا تستطيع خلايا الدم هذه أن تمرَّ خلال الأوعية الدموية الدقيقة بسهولة وتميل إلى إحداث انسدادٍ بها؛ مما يسبب العديد من أعراض المرض. كما أن لدى هذه الخلايا مدى حياة أقصر كثيرًا من خلايا الدم العادية. تُحدِث هذه التأثيرات معًا فقرَ الدم؛ يعني نقصًا في خلايا الدم الحمراء العاملة. فقر الدم المِنْجَلي هو أحد الأمراض الوراثية القليلة التي تم فيها فهم الصلة بين الطفرة وآثارها النمائية اللاحقة على الصحة فهمًا تامًّا. الأشخاص الذين لديهم نسخة واحدة فقط طافرة يكونون أكثر مقاومة للملاريا.

أنواع الخلايا الأخرى التي تنشأ عن خلايا الدم الجذعية تلك تشمل البلاعم، وهي خلايا تقوم بتنظيف البقايا حول الخلايا، وبخاصة تلك التي ماتت، وخلايا الدم البيضاء الليمفاوية التابعة لجهاز المناعة، وهي التي تُنتج الأجسام المضادة.

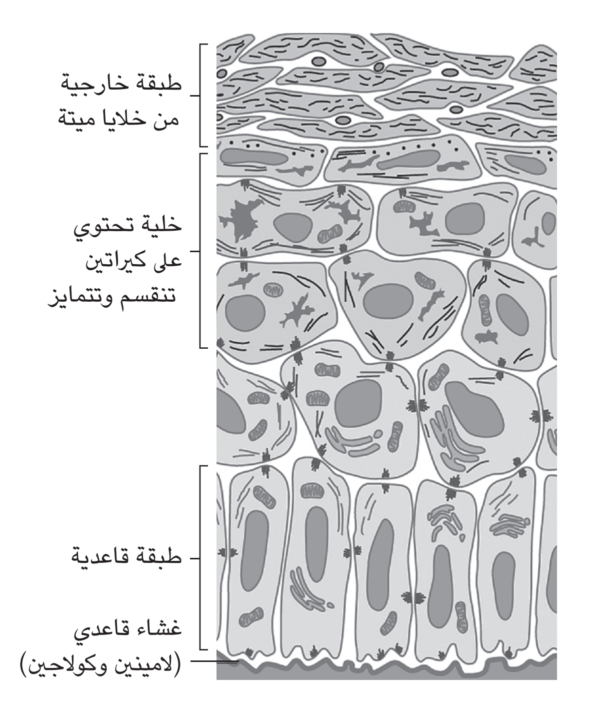
يتألَّف جلد الثدييات من طبقتين من الخلايا: الأدمة، التي تحتوي أساسًا على خلايا النسيج الضام المعروفة باسم الخلايا الليفية؛ والطبقة الخارجية الواقية؛ البشرة، التي تحتوي أساسًا على خلايا مملوءة بالكيراتين. يفصل غشاء قاعدي بين طبقتي الخلايا. وبسبب وظيفة الحماية التي تقوم بها البشرة، فهي تفقد الخلايا باستمرار من سطحها الخارجي، ويجب أن تُستبدَل — تتكوَّن لدينا بشرة جديدة كل أربعة أسابيع — ويتم صيانتها طول الحياة عن طريق الخلايا الجذعية التي تكون مستقرةً في الطبقة القاعدية للبشرة (الشكل ٦-١). وبمجرد أن تغادر أي خلية طبقة الخلايا الجذعية هذه، تصبح مجبرة على التمايز، وتؤدي انقسامات غير متناظرة لخلايا طبقة القاعدة إلى خلية وليدة واحدة تبقى في الطبقة القاعدية وتصبح الأخرى خلية محتوية على كيراتين. تتساقط الخلايا الميتة في النهاية عن السطح. كما يتم استبدال الخلايا الطلائية المبطنة لأمعائنا باستمرار بواسطة الخلايا الجذعية.

يمكن دراسة تمايز العضلات الهيكلية للفقاريات في المزارع الخلوية، وهذا التمايز يوفر نظامًا نموذجيًّا قيِّمًا. تنشأ خلايا العضلات الهيكلية من منطقة من مناطق

الجُسيدات. يمكن عزل الخلايا المكونة للعضلات من جُسيدات فرخ أو فأر لعمل مزارع خلوية تقوم فيها الخلايا بالتكاثر حتى يتم إزالة عوامل النمو ويبدأ التمايز وتكوين الخلايا العضلية. بعد ذلك تبدأ الخلايا في تخليق بروتينات مخصصة للعضلات؛ وتخضع لتغيرات بنائية أيضًا، فتصبح الخلايا ثنائيةَ الأقطاب من ناحية الشكل أولًا، ثم تندمج لتَكُون خلايا كبيرة تشبه الأنبوب بها عدة نَوًى وتنمو لتصبح عضلة. تستطيع الخلايا العضلية الهيكلية، بعد تشكُّلها، أن تكبر بواسطة النمو الخلوي ولكنها لا تنقسم. توجد في عضلة الثدييات البالغة خلايا جذعية تابعة يمكنها الانقسام والتمايز إلى خلايا عضلية جديدة إذا أصيبتِ العضلة بالتَّلف.

يمكن للخلايا أن تنتحر أثناء النمو. موت الخلية المُبرمج هو عملية بيولوجية تختلف كثيرًا عن موت الخلية عند إصابتها بالتلف. ورغم أن هذه العملية ليست عمليةَ تمايُزٍ خلويٍّ، فإنه من المناسب ذكرها هنا؛ فهي على سبيل المثال موجودة في نمو أطراف الفقاريات؛ حيث يكون موت الخلايا بين الأصابع النامية أمرًا ضروريًّا لفصل الأصابع. كما يتضمَّن نمو الجهاز العصبي في الفقاريات موت أعداد كبيرة من العصبونات. يكون موت الخلية المبرمج مهمًّا بصورة خاصة في نمو الدودة الخيطية؛ إذ تنتُج ٩٥٩ خلية جسمية من البويضة وتموت ١٣١ خلية أثناء النمو. في جميع هذه الحالات، تخضع الخلية المحتضرة لنوع من الانتحار الخلوي الذي يتطلب تخليق كلٍّ من الرنا والبروتين. تتكسر الخلية المحتضرة إلى شظايا تقوم البلاعم بإزالتها في نهاية المطاف. هذه السمات تُميِّز موت الخلية المبرمج عن موتها بسبب تلفها؛ حيث تميل الخلية للانتفاخ بأكملها وفي النهاية تنفجر مفتوحةً. تكون الخلايا في جميع الأنسجة مبرمجة جوهريًّا للقيام بعملية الموت الخلوي، ويمنعها من الموت إشارات التحكم الإيجابية من الخلايا المجاورة. يلعب موت الخلية المبرمج أيضًا دورًا أساسيًّا في كلٍّ من السيطرة على النمو ومنع نمو الخلايا السرطانية.

ما مقدار انعكاسية التمايز الخلوي؟ إلى أي مدًى يمكن لنمط النشاط الجيني في الخلايا المتمايزة أن يرتدَّ لذلك الموجود في البويضة المخصبة؟ إحدى السبل لاكتشاف إمكانية هذا الارتداد تكون بوضع نواة خلية قد تمايزت في وسطٍ سيتوبلازمي مختلف، يحتوي على مجموعة مختلفة من البروتينات المنظِّمة للجينات. وقد أدَّت هذه التجربة إلى اكتشاف الاستنساخ. قامت أكثر التجارب المتعلقة بانعكاس التمايز إثارةً بفحص قدرة النوى المأخوذة من خلايا في مراحل مختلفة من النمو؛ على أن تحل محل نواة بويضة



شكل ٦-١: تمايُز خلايا الجلد من الخلايا الجذعية في الطبقة القاعدية.

وأن تدعم نموها الطبيعي. إذا استطاعت تلك النوى فعل ذلك، فإنه سوف يدل على عدم وجود تغيرات غير قابلة للانعكاس في الجينوم أثناء التمايز، كما أنها سوف تبيِّن أيضًا أن نمطًا معينًا من النشاط الجيني النووي يتحدد بواسطة أيٍّ من عوامل النسخ والبروتينات المنظمة الأخرى التي يتم تخليقها في سيتوبلازم الخلية.

أُجريت تلك التجارب أولًا باستخدام بويضات الضفادع؛ لأنها تتحمَّل بشكل خاص المعالجات المخبرية. تقع النواة تحت السطح مباشرة في القطب الحيواني من البويضة غير المخصبة للضفدع. تحطم جرعةٌ من الأشعة فوق البنفسجية الدنا داخل النواة؛ وبذلك تمنع عمل جميع الجينات. بعد ذلك يمكن حقن هذه البويضات منزوعة النواة في نواة مأخوذة من خلية في مرحلة لاحقة من النمو، أو حتى خلية بالغة، لرؤية إن كان

يمكنها العمل في مكان النواة المعطلة. كانت النتائج مدهشة؛ إذ أثبتت النوى المأخوذة من الأجنَّة المبكرة ومن بعض أنواع خلايا البالغين، مثل خلايا المِعى وبشرة الجلد، قدرتها على العمل بدلًا من نواة الخلية ودعم نمو الجنين حتى مرحلة الشرغوف، وفي عدد قليل من الحالات، حتى الضفدع البالغ. تسمى العملية التي يتم إنتاجها بها باسم الاستنساخ؛ لأنها تصنع حيوانًا له نفس طاقم الجينات الموجود في الخلية التي جاءت منها النواة. ومع ذلك فإن معدل النجاح مع نوى خلايا جسم الأفراد البالغين منخفض جدًّا، ونسبة صغيرة فقط من الاستزراع النووي يصل النمو فيها إلى ما بعد مرحلة التفلُّج. توضح هذه النتائج أن الجينات اللازمة للنمو لا تتغير بشكل غير قابل للانعكاس أثناء النمو، وأن سلوك الخلايا بالكامل يتحدد بواسطة عناصر موجودة في الخلية.

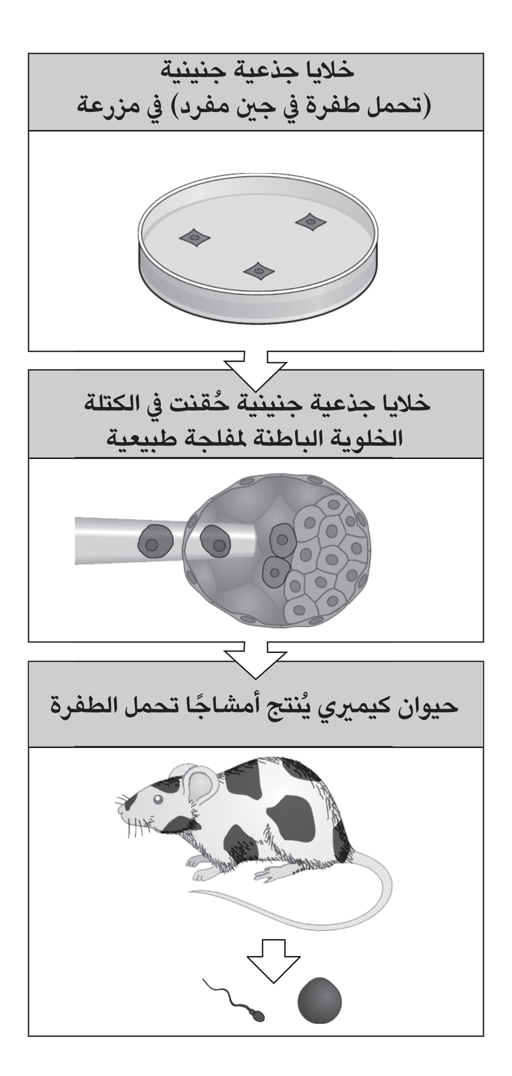
ماذا عن الكائنات الحية الأخرى غير الضفادع؟ كان أول حيوان ثديي يُستنسخ النعجة دوللي الشهيرة، في هذه الحالة أُخذت النواة من خط خلايا مأخوذة من الضرع. على وجه العموم، معدل نجاح الاستنساخ بنقل نوى خلايا الجسم في الثدييات منخفض، وما زالت الأسباب وراء ذلك غير مفهومة جيدًا. ومع ذلك فهناك أنواعٌ من الثدييات، مثل الماشية والأغنام والكلاب، وجملٌ تم استنساخها ونَمَتْ حتى مرحلة الكائن البالغ، بالرغم من عدم استنساخ أحد الرئيسيات مثل القرد حتى الآن. معظم الثدييات المستنسخة من الزرع النووي تكون عادةً غير طبيعية بصورة أو بأخرى؛ وسبب هذا الفشل هو عدم اكتمال إعادة برمجة النواة المانحة لإزالة كل التعديلات السابقة. قد يكون أحد الأسباب ذات الصلة بهذا الخلل أن الجينات التي أُعيدَ برمجتها لم تخضع لعملية الدمغ العادي التي تحدث أثناء نمو الخلية الجنسية؛ حيث يتم إسكات جينات أبوية وأمومية مختلفة. يتضمن الخللُ في البالغين الذين نَمَوْا من أجنَّة مستنسخة، الموتَ المبكر وتشوهاتِ الأطراف وارتفاعَ الضغط في الماشية، وضعفَ المناعة في الفئران. ويُعتقد أن جميع هذه العيوب تعود إلى خلل في التعبير الجيني الناشئ عن عملية الاستنساخ. بيَّنتِ الدراسات أن حوالي ٥٪ من الجينات في الفئران المستنسخة لم يتم التعبير عنها بشكل صحيح، وأن نصف الجينات المدموغة تقريبًا تعبيرها خاطئ. ولأن الطفل سيكون مشوهًا بشكل شبه مؤكد، فإن استنساخ البشر يجب منعه، وليس بسبب القضايا الأخلاقية التي لا يوجد حالات لها. وبالرغم من تقارير وسائل الإعلام التي تشير إلى أنه قد تم استنساخ البشر، فلم يتم — لحسن الحظ — تأكيد أيٍّ من هذه التقارير.

رأينا بالفعل عدةَ أمثلة للخلايا الجذعية المتعددة القدرات التي تقوم بتجديد نفسها وتنشئ أيضًا طيفًا من الخلايا المختلفة. إذا أمكن ضمان إنتاج مثل هذه الخلايا بأعداد

كافية، فربما يكون من الممكن استخدامها كي تحل محل الخلايا التي تلفت أو فُقدت نتيجةً للمرض أو الإصابة. وهذا أحد الأهداف الرئيسية لمجال الطب التجديدي. سوف يعتمد الاستخدام العلاجي للخلايا الجذعية على الفهم الدقيق لكيفية التحكم في النشاط الجيني في الخلايا الجذعية لإنتاج نوع الخلية المطلوبة، وكذلك على مقدار مرونة الخلايا الجذعية.

الأمثلة الأولية للخلايا الجذعية المتعددة القدرات في الثدييات تتمثَّل في الخلايا الجذعية الجنينية الناشئة عن الكتلة الخلوية الباطنة للجنين المبكِّر. خضعت الخلايا الجذعية الجنينية لدى الفئران للدراسة بشكلٍ مكثَّف. ويمكن الاحتفاظ بها في المزارع لمدد طويلة — على ما يبدو إلى ما لا نهاية — ولكن إذا حُقنت في جنينٍ مبكِّر ثم يتم إعادته إلى الأم، يمكنها أن تسهم في إنتاج كلِّ أنواع الخلايا في ذلك الجنين (الشكل ٦-٢). كي تتم المحافظة على الخلايا الجذعية الجنينية للفئران في حالة تعدُّد القدرة داخل مزرعة خلوية؛ يجب على الخلايا أن تُعبِّر عن مزيج معين من أربعة عوامل نَسْخٍ يكون تعبيرها معًا مقتصرًا على الخلايا الجذعية المتعددة القدرات. ومن الممكن جعل الخلايا الجذعية الجنينية تتمايز إلى نوع خلوي معين بواسطة معالجة ظروف المزرعة، وبخاصة ما يتعلق بعوامل النمو الموجودة. وفي ظل ظروف معالجة معينة، يمكن للخلايا الجذعية الجنينية التمايز لإنتاج عضلة القلب وخلايا الدم والعصبونات والخلايا الصبغية والطلائية والدهنية والبلاعم وحتى الخلايا الجنسية.

الهدف من الطب التجديدي هو استعادة بنية ووظيفة الأنسجة التالفة أو المريضة. وبما أن الخلايا الجذعية يمكنها التكاثر والتمايز إلى مجموعة كبيرة من أنواع الخلايا، فهي مرشحة بقوة للاستخدام في مجال العلاج باستبدال الخلايا، واستعادة وظائف الأنسجة بواسطة إدخال خلايا جديدة سليمة. ربما يقدِّم هذا النوع من العلاج في نهاية المطاف بديلًا لزرع الأعضاء التقليدي من متبرع، وهو الذي يصاحبه مشاكل الرفض وقلة الأعضاء المتوافرة، وقد يكون هذا العلاج قادرًا على استعادة وظائف أنسجة مثل المخ والأعصاب. هناك مَن يدَّعي وجود قضايا أخلاقية مرتبطة باستخدام الخلايا الجذعية الجنينية من البشر؛ حيث من الممكن أن يموت الجنين عند أخذ الخلايا الجذعية منه، وهناك مَن يعتقدون أن هذا تدمير لحياة إنسان. لكن هناك أدلة قوية على أن الجنين في هذه المرحلة المبكرة لا يمثِّل بالضرورة فردًا حيًّا؛ حيث إنه ما زال قادرًا على الانقسام إلى توائم في مرحلة لاحقة. وعمليًّا، يتم التخلص من العديد من الأجنَّة أثناء المساعدة



شكل ٦-٢: الخلايا الجذعية الجنينية المحقونة في الكتلة الخلوية الباطنة لمفلجة يمكنها أن تعطي كل أنواع الخلايا.

على الإنجاب في عمليات التلقيح الصناعي المسماة التخصيب في المختبر، وهو تدخل طبي مقبول على نطاق واسع. ويمكن اعتبار أن قبول التخصيب في المختبر ورفض استخدام الخلايا الجذعية الجنينية أمرٌ متناقضٌ.

يشكِّل توليد خلايا بيتا البنكرياسية المنتِجة للأنسولين من الخلايا الجذعية الجنينية، لتحلَّ محلَّ تلك التي دُمِّرت بسبب داء السكري من النوع ١؛ هدفًا طبيًّا رئيسيًّا. ما زال من الصعب بوجه خاص إيجاد العلاجات التي توجِّه تمايز الخلايا الجذعية الجنينية نحو عمل مشتقات الأدمة الباطنة مثل الخلايا البنكرياسية، ومع ذلك، فباستخدام المعرفة بالإشارات التي تحفز نمو الأدمة الباطنة والبنكرياس في أجنَّة الفأر، تم إحراز تقدُّم في ابتكار أساليب لتمايُز الخلايا الجذعية الجنينية البشرية إلى خلايا بنكرياسية سلفية. ويمكن استخدام استراتيجيات مماثلة في الأمراض الأخرى. ويمثل مرض باركنسون التنكسي العصبي هدفًا طبيًّا آخر.

استخدام الخلايا الجذعية المتعددة القدرات المأخوذة من مريضٍ ربما يجنِّبنا القضايا الأخلاقية المرتبطة بالخلايا الجذعية الجنينية، وكذلك يُجنِّبنا مشكلةَ الرفض المناعي للخلايا المنزرعة. يمثِّل توليد خلايا جذعية من نفس نوع نسيج المريض ميزةً كبيرة، وتقدِّم التطورات الحديثة في الخلايا الجذعية المحفَّزة المتعددة القدرات، فرصًا جديدة أكثر إثارةً. صُنعت خلايا جذعية محفزة متعددة القدرات من خلايا ليفية عن طريق إدخال وتنشيط جينات عوامل النسخ الأربعة التي ترتبط بتعدد القدرة في الخلايا الجذعية الجنينية. هناك خطر يتمثَّل في تحفيز الأورام لدى المرضى الذين يخضعون لعلاج استبدال الخلايا عن طريق الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا الجذعية المحفزة المتعددة القدرات؛ فقد تسبِّب الخلايا المتعددةُ القدراتِ غيرُ المتمايزةِ المحقونةُ في المريض نموَّ الأورام. ولن يمكن التغلب على هذه المشكلة إلا باستخدام منهجيات اختيار صارمة تضمن عدم وجود خلايا غير متمايزة في مجموعة الخلايا المزروعة. وليس من الواضح حتى الآن كم ستكون الخلايا الجذعية الجنينية المتمايزة والخلايا الجذعية المحفزة المتعددة القدرات مستقرةً على المدى الطويل.

الفصل السابع

الأعضاء

بمجرد وضع خطة جسم الحيوان الأساسية، يمكن أن يبدأ نمو الأعضاء التي يختلف بعضها عن بعض، مثل الأطراف والعينين. ويتضمن نمو الأعضاء أعدادًا كبيرة من الجينات، وبسبب هذا التعقيد؛ فإنه من الصعب تمييز المبادئ العامة. ومع ذلك تكون العديد من الآليات المستخدمة في تكوُّن الأعضاء مشابهة لتلك التي استُخدمت من قبلُ، وتستعمل إشارات معينة مرارًا وتكرارًا. يمكن تحديد تشكيل الأنماط في نمو مجموعة متنوعة من الأعضاء بواسطة «المعلومات الموضعية»، التي تتحدد بواسطة تدريج في بعض السمات. تتضح الفكرة الأساسية من خلال نموذج العَلم الفرنسي؛ فإذا كانت الخلايا تعرف مواقعها، يمكنها إذن تفسيرها بالتمايز إلى أحمر أو أبيض أو أزرق، كي تصنع العلم. لهذا النموذج ميزة أن النمط سيكون هو نفسه في الأحجام المختلفة. وربما تعرف الخلايا موقعها بواسطة تركيز جزيء مُدرَّج عبر المجال.

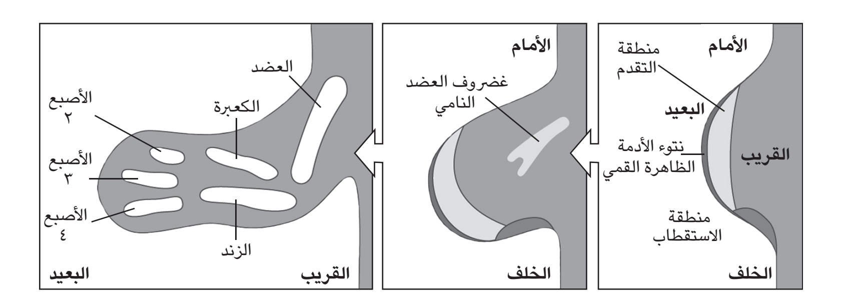
من الممكن أن تُرسِل مجموعةٌ متخصصة من الخلايا عند أحد حدود المنطقة المراد تنميطها إشارةً، ربما تركيزًا لأحد الجزيئات، الذي يقل مع المسافة من المصدر؛ ومن ثَمَّ تكوِّن تدريجًا معلوماتيًّا. ثم تقوم أي خلية بـ «قراءة» التركيز عند هذه النقطة بالتحديد، وتفسره بالرد بطريقة مناسبة لموضعها عن طريق تشغيل نمط معين من التعبير الجيني. الجزيئات التي لديها مثل هذا التركيز المتدرج ويمكنها تحفيز هذه التغييرات في مصير الخلية تسمَّى «مُحدثات التخلُّق». وقد تم اقتراح تدريجات للمعلومات الموضعية لأنماط متنوعة أثناء النمو؛ منها: تقسيم المحورين الأمامي-الخلفي والظهري-البطني إلى مناطق، وتنميط القطع والأقراص الحشرية اليافعة في الحشرات، وتنميط الأدمة الوسطى في الفقاريات، وتنميط الأطراف في الفقاريات، والتنميط على طول المحور الظهري-البطني للأنبوب العصبي في الفقاريات، وغير ذلك. ليس من الواضح بعدُ كيفية

تكوُّن تدريجات المعلومات الموضعية، وعلى وجه الخصوص الأدوار النسبية لانتشار مُحْدِثات التخلق، والتفاعلات بين كل خلية وأخرى.

يمثِّل الطرف في الجنين الفقاري نظامًا جيدًا على وجه الخصوص لدراسة نمو العضو؛ لأن النموذج الأساسي بسيط جدًّا مبدئيًّا. وقد تم التدقيق بصورة واسعة في المبادئ الأساسية لتنميط الأطراف في أجنَّة الفراخ؛ وذلك لأن الأطراف النامية نفسها من السهل الوصول إليها والتعامل معها في الجراحة المجهرية. كما تُستخدم الفئران لدراسة بعض جوانب نمو الأطراف، في الغالب من خلال الفئران الطافرة الطبيعية والاصطناعية. في أجنَّة الفراخ تكون أُولى علامات الأجنحة هي زوائد صغيرة — البراعم الطرفية — التي تنشأ من جدار جسم الجنين. تتكون العناصر المكوِّنة للطرف أولًا كغضروف، ثم يستعاض عنها لاحقًا بالعظم، ثم تنمو العضلات والأوتار أيضًا. يوجد للطرف ثلاثة محاور نمائية: يتجه المحور القريب-البعيد من كتف الطرف إلى قمته؛ ويتجه المحور الأمامي-الخلفي عبر الأصابع من الإبهام إلى الأصبع الصغرى، يكون ذلك في جناح الفرخ من الأصبع رقم ٢ إلى الأصبع رقم ٤؛ ويتجه المحور الظهري-البطني من ظهر اليد إلى الراحة. يكون لدى البرعم الطرفي المبكر لبٌّ من خلايا طليقة متكاثرة محاطة بطبقة خارجية من خلايا الأدمة الظاهرة. تنمو العظام والأوتار من هذه الخلايا الطليقة، ولكن لدى عضلات الطرف نَسب آخر منفصل؛ فهي تهاجر إلى البرعم الطرفي من الجُسيدات.

يوجد عند قمة البرعم الطرفي تَغلُّظ في الأدمة الظاهرة — النتوء القِمي — الذي يسبب تفلطح البرعم الطرفي في الاتجاه الظهري-البطني. وتقع مباشرة تحت النتوء القمي للأدمة الظاهرة منطقةٌ تتكوَّن من خلايا غير متمايزة سريعة التكاثر تسمَّى منطقة التقدم. وتبدأ الخلايا في التمايز فقط عندما تغادر الخلايا هذه المنطقة (الشكل ٧-١). المنطقتان الأساسيتان في تنظيم الأطراف هما النتوء القِمي، الذي يصدر إشاراتٍ ضروريةً لنمو الطرف وللتنميط الصحيح على طول المحور القريب-البعيد للطرف؛ ومنطقة الاستقطاب، وهي مجموعة من الخلايا على الجانب الخلفي من البرعم الطرفي، وهي مهمة وحاسمة لتحديد النمط على طول المحور الأمامي-الخلفي للطرف. تُعبِّر خلايا منطقة الاستقطاب عن بروتين الإشارة المسمَّى القنفذ سونيك.

ومع نمو البرعم، تبدأ الخلايا في التمايز وتبدأ بِنًى غضروفيةٌ في الظهور. يكون الجزء القريب من الطرف — أي الجزء الأقرب من الجسم — هو الأولَ في التمايز، ويتقدَّم التمايز في اتجاه النهاية (البعيدة) للطرف مع امتداد الطرف. وتوضع العناصر



شكل ٧-١: توجد منطقتان للإشارة في برعم جناح الفرخ: منطقة الاستقطاب والنتوء القمي، وتقع منطقة التقدم أسفل النتوء القمي. وينمو الطرف في الاتجاه القريب–البعيد.

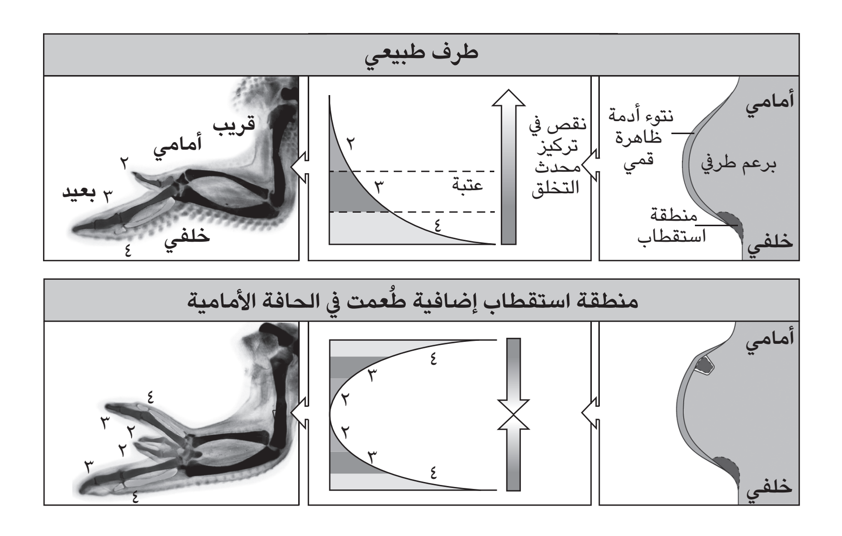
الغضروفية للجناح في تتابع قريب-بعيد في جناح الفرخ: العضد والكُعْبُرة والزند، وعناصر الرسغ، ثم الأصابع الثلاث السهلة التمييز ٢ و٣ و٤.

يمكن التفكير في برعم طرف الفرخ النامي على أنه يتحدد بواسطة المعلومات الموضعية التي تحصل عليها الخلايا، رغم أن هذا الأمر محل جدل نوعًا ما. تتحدد مواقع الخلايا نِسبةً إلى المحاور الرئيسية للطرف، ومن الأفضل النظر إلى تخصيص النمط على طول المحور الأمامي–الخلفي لبرعم الطرف من ناحية علاقته بالأصابع الثلاث؛ فالتنميط على طول هذا المحور هو ما يحدد الأصابع المنفردة ويعطي كلًّا منها هويتها. تكون المنطقة المنظِّمة للمحور الأمامي–الخلفي هي منطقةَ الاستقطاب. عند تطعيم منطقة الاستقطاب الخاصة ببرعم جناحِ فرخٍ مبكِّرٍ في الحافة الأمامية لبرعم جناحِ فرخٍ مبكِّرٍ آخر؛ ينمو جناح له نمط كصورة المرآة؛ فبدلًا من نمط الأصابع المعتاد — ٢ ٣ ٤ — يكون النمط ٤ ٣ ٢ ٢ ٣ ٤ (الشكل ٧-٢). ويُظهر نمطُ العضلات والأوتار في الطرف تغيراتِ صور مرآة مماثلة. تأتي الأصابع الإضافية من برعم الطرف العائل وليس من الطعم؛ مما يوضِّح أن منطقة الاستقطاب المنزرعة قد غيَّرت المصير النمائي للخلايا العائلة في المنطقة الأمامية في البرعم الطرفي. إحدى الطرق التي يمكن لمنطقة الاستقطاب بواسطتها أن تحدِّد الموقع بطول المحور الأمامي–الخلفي هي إنتاج مُحدث تخلُّق، وهو جزيء قابل للانتشار، يقوم بعمل تدريج من الخلف إلى الأمام. ويمكن لتركيز مُحْدِث

التخلق أن يُحدد صفات الأصابع، فتنمو الأصبع ٤ عند تركيز مرتفع، والأصبع ٣ عند تركيز أقل، والأصبع ٢ عند تركيز أقل منه. عند تطعيم عدد صغير من خلايا منطقة الاستقطاب في المنطقة الأمامية، تنمو أصبع رقم ٢ إضافية فقط. لمنطقة استقطاب الساق تأثير مماثل. وقد وُجد أن البراعم الطرفية لعدد من الفقاريات الأخرى — بما فيها الفأر والخنزير وابن مقرض والسلاحف وحتى براعم الأطراف في الإنسان — لها مناطق استقطاب. عندما تطعم الحافة الخلفية لبرعم طرفي من أجنَّة هذه الأجناس في الحافة الأمامية لبرعم جناح فرخ، يتم إنتاج أصابع جناحية إضافية. يوضِّح هذا بجلاءٍ أن تأثير الإشارة يعتمد على الخلايا المستجيبة. ويرجع فصل الأصابع، بما في ذلك أصابعنا نحن، إلى الموت المبرمج للخلايا التي كانت موجودة بين العناصر الغضروفية لهذه الأصابع. وما القدم المكففة للبط والطيور المائية إلا نتيجة لموت عدد أقل من الخلايا بين الأصابع.

لا يوجد دليل على أن مُحْدِث التخلق يؤدي إلى تكوين الأصابع بشكل منفصل عن تحديد صفاتها. عند وضع خليط عشوائي من خلايا الطرف دون أيٍّ من الخلايا الاستقطابية في غطاء الأدمة الظاهرة للطرف، يمكن أن تنمو عناصر غضروفية تشمل الأصابع. يدل هذا على وجود بعض آليات التنظيم الذاتي في برعم الطرف قادرة على إنشاء مجموعة معتادة من عناصر تشبه الأصابع، ولكن لا يمكنها منحها هويات متميزة. يمكن لمثل هذه الآلية، على سبيل المثال، أن تقوم على مبدأ انتشار التفاعل، الذي اقتُرح أنه المسئول عن الأنماط المتكررة، مثل الخطوط الموجودة على السمكة الملائكية. توجد أنظمة كيميائية ذاتيةُ التنظيم لانتشار الجزيئات تولِّد ذاتيًّا أنماطًا مكانية من تركيز بعض مكوناتها الكيميائية. يكون التوزيع الأوَّلي للجزيئات منتظمًا، ولكن مع الوقت يشكِّل النظام أنماطًا تشبه الموجات. وقد كان آلان تورينج هو مكتشف نظام انتشار التفاعل؛ ومن ثم يمكن لهذه الآلية أن تولِّد أنماطًا دورية مثل ترتيب الأصابع، كما يمكنها أيضًا توليد أنماط الأصباغ في جلد الحيوانات.

ما زالت الآليات التي تؤدي إلى تنميط محور القريب-البعيد محلَّ شيءٍ من الجدل. تؤدي إزالة النتوء القِمي من طرف فرخ بواسطة الجراحة الدقيقة إلى انخفاض كبير في النمو ويصبح الطرف مبتورًا وتنقصه الأجزاء البعيدة، وكلما تمت إزالة النتوء مبكرًا عظُم الأثر. تقدِّم عوامل النمو في الخلايا الليفية إشارة أساسية من النتوء. وأطول النماذج القائمة عمرًا يقترح أن التنميط القريب-البعيد يتحدد بطول الوقت الذي تمضيه الخلايا في منطقة خلايا نهاية الطرف أسفل النتوء القمي؛ أي منطقة التقدم. وأثناء نمو برعم



شكل ٧-٢: يمكن أن تنشئ منطقة الاستقطاب تدريجًا يحدد الموضع.

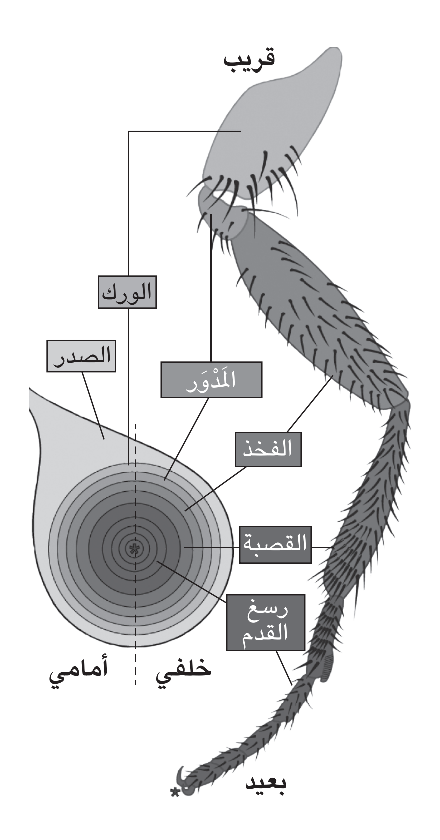
الطرف، تغادر الخلايا المنطقة بصورة مستمرة. ولأن برعم الطرف يمتد من القريب إلى البعيد؛ فإن أول الخلايا التي تغادر المنطقة تنمو إلى عناصر قريبة؛ وتلك التي تغادر أخيرًا تكوِّن أطراف الأصابع. يقترح هذا النموذج أن الخلايا تقيس الوقت الذي تقضيه في منطقة التقدم؛ وهذا هو ما يمنحها القيمة الموضعية على طول المحور القريب–البعيد. وتتماشى آلية التوقيت هذه للطرف مع الملاحظة التي مفادها أن إزالة النتوء القمي ينتج عنه طرف مبتور من الناحية البعيدة؛ حيث ستصبح منطقة التقدم غير موجودة. وهناك نوع آخر من الأدلة، وهو أن قتل أو منع انتشار الخلايا في منطقة التقدم من برعم جناح للفرخ في مرحلة مبكرة، على سبيل المثال، عن طريق التعرض للأشعة السينية، ينتج عنه غياب البِنى القريبة، بينما البِنى البعيدة تظل موجودة في حالة تكاد تكون طبيعية. ولأن كثيرًا من الخلايا في منطقة التقدم التي تعرضت للإشعاع لا تنقسم؛ فإن عددًا أقل من المعتاد من الخلايا سوف يغادر المنطقة أثناء المراحل المبكرة؛ مما يؤدي إلى غياب العناصر القريبة، ولكنها تصبح بالتدريج مأهولةً مرة ثانية بخلايا طبيعية؛ ولذلك تنمو البِنى البعيدة. مثل هذا النموذج يمكن أن يفسر غياب بِنى الطرف القريبة؛

ويفسر التشوه الذي أصاب المواليد الذين ولدوا في أواخر الخمسينيات وأوائل الستينيات لأمهات حوامل تناولْنَ عقَّار ثاليدومايد للتخفيف من غثيان الصباح؛ إذ كانت أذرعهم عبارة عن يد متصلة مباشرة بالكتف. من المعروف أن عقَّار ثاليدومايد يتدخل في نمو الأوعية الدموية، وهذا قد يكون أدى إلى موت خلايا على نطاق واسع في جميع أنحاء برعم الطرف المبكر متضمنًا منطقة التقدم. ومع ذلك ثمة انتقادات لهذه النماذج وتم اقتراح نماذج أخرى. وهناك اقتراح أن تأثير كلٍّ من التعرض للإشعاع والثاليدومايد ربما يمكن تفسيره ببساطة من واقع أنهما يقضيان على خلايا الغضروف الطليعية في وقت تتكون فيه المناطق القريبة، ولكن التمايز البعيد لا يكون قد بدأ بعد.

تهاجر الخلايا التي تنشئ عضلات الطرف من الجسيدات إلى البرعم الطرفي، ويتزايد عددها وتشكِّل في البداية كتلًا ظَهرية وبطنية من العضلات الافتراضية. تخضع هذه الكتل لسلسلة من الانقسامات لتكوِّن العضلات الفردية. خلايا العضلات الافتراضية لا تكتسب قيمًا موضعية بنفس طريقة خلايا الغضاريف والنسيج الضام، وتكون كلها متساوية. يتحدد نمط العضلات بواسطة الخلايا التي من خلالها تهاجر العضلات المستقبلية، وقد يكون سبب هذا هو ارتباطها بالخلايا العضلية المهاجرة.

تحتوي الآلية التي بها تتأسس الروابط الصحيحة بين الأوتار والعضلات والغضاريف على خصوصية ضئيلة أو معدومة بالمرة؛ فهذه الخلايا ديمقراطية بحقٍّ. إذا انقلبت قمة جناح نامٍ ظهريًّا-بطنيًّا، يمكن للأوتار الظهرية والبطنية أن تتصل بالعضلات أو الأوتار غير المناسبة؛ فهي بكل بساطة سوف ترتبط بالعضلات والأوتار الأقرب إلى نهاياتها الحرة؛ فهذه الخلايا عديمة التمييز.

تنشأ الأعضاء والزوائد البالغة للذبابة، مثل الأجنحة والأرجل والأعين وقرون الاستشعار، من أقراص الحشرة اليافعة. تأتي الأقراص من الأدمة الظاهرة الجنينية على صورة أكياس بسيطة من الظهارة أثناء نمو الجنين، وتبقى على هذه الحالة حتى التحول عندما تنمو إلى بِنًى محددة. ورغم أن جميع أقراص الحشرة اليافعة تبدو من السطح وكأنها متشابهة، فإنها تنمو وفق القطعة الموجودة فيها، وتتحكم جينات هوكس في هوياتها ونموها. تتحدد أقراص الجناح والأرجل مبدئيًّا كمجموعات من ٢٠ إلى ٤٠ خلية، وأثناء نمو اليرقة، تكبر حوالي ١٠٠٠ ضعف. تنمو الرجْل من منطقة دائرية في قرصها اليافع (الشكل ٧-٣). يصبح مركز القرص هو نهاية الرجْل بينما تمتد إلى أعلى. عند التحول، وهو المرحلة التي يكون فيها تنميط الأقراص اليافعة قد اكتمل إلى حدٍّ كبير



شكل ٧-٣: خريطة النشأة الخاصة بالقرص اليافع لرجْل ذبابة الفاكهة «دروسوفيلا ميلانوجاستر».

في ذلك الوقت، تخضع أقراص الجناح والرجْل لسلسلة من التغيرات التشريحية العميقة لتشكيل البِنى البالغة.

تنوُّع علامات اللون على أجنحة الفراشة أمرٌ مذهل؛ إذ يمكن تمييز أكثر من ١٧ ألف نوع من الفراشات. كثير من هذه الأنماط عبارة عن تنويعات في «خطة أساسية» تتكون من شرائط وبقع عينية. تنمو أجنحة الفراشات من أقراص يافعة بطريقة مماثلة لأجنحة الذباب. تتحدد البقع العينية في مرحلة متأخرة من نمو قرص الجناح، ويعتمد

النمط على إشارة صادرة من مركز البقعة العينية. من المحتمل أن نمو البقعة العينية وتنميط الأرجل البعيدة يشمل آليات مشابهة، ويمكن التفكير في البقعة العينية بأنها نمط قريب–بعيد مطبوع على سطح الجناح ثنائي الأبعاد. يمكن للأقراص اليافعة المختلفة أن تكون لديها القيم الموضعية نفسها؛ مما يعني أن أقراص الجناح والأرجل تفسر الإشارات الموضعية بطرق مختلفة. يتحكم في هذه التفسيرات جينات هوكس، ومن الممكن تبيُّنها فيما يتعلق بالرجْل وقرن استشعار. فمثلًا جين هوكس Antennapedia، الذي يُعبَّر عنه عادة في القطع المناظرة ٤ و٥ ويحدد أقراص الزوج الثاني من الأرجل، إذا عُبِّر عنه في منطقة الرأس، تنمو قرون الاستشعار كأرجل. من الممكن توليد نسخة من الخلايا المعبرة عن جين Antennapedia في قرص قرن استشعار عادي. تنمو هذه الخلايا كخلايا رِجْل، ولكن يعتمد نوع خلايا الرجْل على موقعها على طول المحور القريب–البعيد؛ فإذا كانت، على سبيل المثال، عند النهاية فهي تكوِّن المخلب؛ لذلك تكون القيم الموضعية للخلايا في قرن الاستشعار والرجْل متماثلة، ويكمن الفارق بين البنيتين في تفسير هذه القيم، التي يتحكَّم فيها التعبير عن الجين Antennapedia أو عدم التعبير عنه. فما إن تجد الطبيعة سبيلًا جيدًا لعمل أنماط، حتى تستعمله مرارًا وتكرارًا.

تمثِّل البِنى البالغة التعقيد، مثل الأعين المركبة للحشرات والأعين التي تعمل مثل الكاميرات في الفقاريات، إنجازًا مدهشًا للتطور. تحتوي جميعها على عدسة لتركيز الضوء، وشبكية تتكون من خلايا حساسة مستقبِلة للضوء، وطبقة صبغية تمتص الضوء الشارد وتمنعه من التداخل مع إشارات الخلايا المستقبِلة للضوء. وعلى الرغم من الاختلاف الكبير في تشريح العين النهائية، فإن بعضًا من عوامل النَّسخ عينها يقوم بتحديد تكوين العين في الحشرات والفقاريات.

تنمو عين الفقاريات من الأنبوب العصبي والأدمة الظاهرة للرأس، وهي أساسًا امتدادٌ للدماغ المقدم، بمساهمة من الأديم الظاهر المُغطِّي وخلايا العرف العصبي المهاجرة. يبدأ نمو العين بتكوين انتفاخ في الجدار الطلائي للدماغ المقدم الخلفي ليشكل الحويصلة البصرية، التي تمتد لتلتقي الأدمة الظاهرة السطحية. تتفاعل الحويصلة البصرية مع الأدمة الظاهرة للحث على تشكيل العدسة، وبعد الحث على تشكيل العدسة، تنغمد نهاية الحويصلة البصرية لتكوِّن كوبًا ثنائي الطبقات، الذي سوف تشكِّل الطبقةُ الطلائيةُ الداخليةُ له الشبكيةَ العصبيةَ، بينما الطبقةُ الخارجيةُ ستشكل الطلائيةَ الصبغيةَ الشبكيةَ. بعد ذلك تنغمد منطقة العدسة وتنفصل عن الأدمة الظاهرة السطحية لتشكل

كرةً طلائية مجوَّفة سوف تنمو لتشكِّل العدسة، وتبدأ الخلايا في تصنيع بروتينات جلوبولين العدسة (الكريستالين). تفقد هذه الخلايا في نهاية المطاف بِنْياتها الداخلية وتصبح أليافًا عدسية شفافة تمامًا ومملوءة بالكريستالين. أما القرنية فهي نسيج طلائي شفاف يغلف الجزء الأمامي من العين.

من الأمثلة التقليدية لِجِينٍ لديه وظيفة أساسية محفوظة الجينُ Pax6، وهو ضروري لنمو البِنى الحساسة للضوء في الحيوانات ذات التناظر الثنائي الجانب، ومن تلك البِنى العيون المركبة في الحشرات وعيون الكاميرا في الفقاريات. يعاني الأشخاص الذين لديهم طفراتٌ في الجين Pax6 من تشوهات متنوعة في العين تُعرف إجمالًا باسم انعدام القزحية. ومما يثير الدهشة أن تشغيل تعبير الجين Pax6 في قرص يافع لذبابة يسبب نمو عين مركبة من نوع عين الذباب.

تحتوي أجسام الحيوانات المتعددة الخلايا على العديد من الأنابيب مثل الأوعية الدموية وأنابيب الكلى والشُّعب الهوائية المتفرعة في رئات الثدييات. يقوم العديد من أنظمة الأنابيب هذه بعمل تفريعات واسعة النطاق أثناء نموها، ويُعد نمو القصبة الهوائية في الذباب نموذجًا ممتازًا لتخلُّق التفرعات، وقد أدى إلى معرفة الجينات التي تتحكم في هذه العملية، والتي تعمل أيضًا في تخلُّق رئات الفقاريات. يدخل الهواء إلى نظام القصبة الهوائية ليرقة الذبابة من خلال فتحات صغيرة في جدار الجسم، ويتم توصيل الأكسجين للأنسجة بواسطة ما يقرب من ١٠ آلاف من الأنابيب الدقيقة التي نَمت أثناء التخلق الجنيني من خلال ٢٠ فتحة؛ ١٠ فتحات على كل جانب. تنغمد الأدمة الظاهرة لتشكل كيسًا مجوفًا من حوالي ٨٠ خلية تقوم بإنشاء مئات من الفروع النهائية الدقيقة عن طريق التفرع المتتالي. الملاحَظ أن تمدد الأكياس لتشكيل أنابيب متفرعة لا يتضمن مزيدًا من التكاثر الخلوي، ولكن يتحقق بهجرة الخلايا الموجهة، وإعادة ترتيب الخلايا بواسطة الإقحام، والتغيير في شكل الخلايا. وبتقدم النمو تلتحم الأفرع لتكوين شبكة واسعة الانتشار في الجسم من الأنابيب المتصلة. على خلاف القصبة الهوائية للذبابة تكون زيادة نمو وتفرع الأنابيب في رئة الفقاريات نتيجة تكاثر الخلايا عند نهاية الأنبوب المتقدم، عوضًا عن هجرة الخلايا. ومع ذلك، فإن نمو وانتشار الأنابيب الدقيقة من الأنبوب الرئيسي يعتمد، كما في الذباب، على التفاعل بين الأنسجة الطلائية للأنابيب مع الإشارات القادمة من خلايا الأدمة الوسطى، والكثير من هذه الخلايا مماثل للخلايا الموجودة في الذباب.

ليس من المستغرب أن الجهاز الوعائي، بما في ذلك الأوعية الدموية وخلايا الدم، يكون من بين أوائل أجهزة الأعضاء التي تنمو في أجنَّة الفقاريات؛ وذلك حتى يتمكن الأكسجين والمواد الغذائية من الوصول إلى الأنسجة التي تنمو بشكل سريع. نوع الخلية المحدد في الجهاز الوعائي هو الخلية البطانية التي تشكِّل البطانة الداخلية لجهاز الدوران بأكمله، متضمنًا القلب والأوردة والشرايين. تتكون الأوعية الدموية من الخلايا البطانية، ثم تغطَّى هذه الأوعية بنسيج ضامٍّ وخلايا عضلية ملساء. تتعين الشرايين والأوردة من خلال اتجاه تدفق الدم وأيضًا من خلال الفروق في التركيب والوظائف؛ فيتحدد كون الخلايا شريانيةً أم وريدية قبل تكوُّن الأوعية الدموية، ولكن من الممكن تبديل الهوية. بعد ذلك يتم التوسع في الأوعية الأولية لتصبح جهازًا وعائيًّا متشعبًا في جميع أجزاء الجسم؛ حيث تمتد الأوعية وتتفرع لتشكِّل شرايين وأوردة وشبكة واسعة من الشعيرات الدموية.

يتطلَّب تمايز الخلايا الوعائية وجود عامل النمو المعروف باسم «عامل النمو البطاني الوعائي» ومستقبلاته، ويحفِّز عامل النمو البطاني الوعائي زيادة عدد الخلايا. يحفز نقص الأكسجين تعبير جين عامل النمو البطاني الوعائي؛ ومن ثَم يقوم العضو النشِط الذي يستهلك الأكسجين بتعزيز الأوعية الدموية الخاصة به، فتتكون شعيرات دموية جديدة تَنبت من الأوعية الدموية الموجودة ومن تكاثر الخلايا في نهاية البرعم. تَمدُّ الخلايا الموجودة في النهاية زوائدَ تشبه الأرجل الخيطية توجِّه البرعم وتطيله. تتنقل الأوعية الدموية، أثناء نموها، في مسارات محددة نحو أهدافها، وتكون الأرجل الخيطية في الطليعة لتستجيب للإشارات الجاذبة والطاردة الموجودة على الخلايا الأخرى وفي النسيج خارج الخلوي. يُنتِج العديد من الأورام الصلبة عامل النمو البطاني الوعائي وعوامل نمو أخرى تحفِّز نمو الأوعية الدموية؛ وبذلك تعزز نمو الورم؛ ولذلك يكون إيقاف تكوُّن أوعية جديدة وسيلةً للحد من نمو الورم.

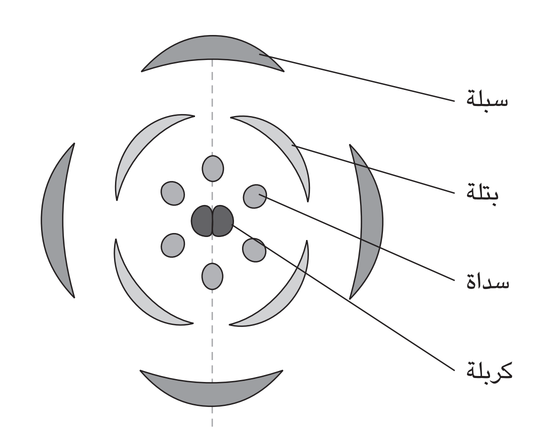
تتضمن عملية نمو القلب في الفقاريات تحديدَ أنبوب من الأدمة الوسطى يكون قد خضع للتنميط على طول محوره الطولي، وهو أحد أوائل الأعضاء الكبيرة التي تتشكل في الجنين. يتكوَّن القلب أولًا كأنبوب واحد يتكون من طبقتَي خلايا طلائية، ستنشئ إحداهما عضلة القلب. وأثناء النمو ينقسم هذا الأنبوب طوليًّا إلى غرفتين؛ غرفة الأذين وغرفة البطين. ويتضمن النمو اللاحق للقلب تحلُّقًا غير متجانس لأنبوبة القلب، ويرتبط بانعدام تناظر اليسار-اليمين لدى الجنين. يشكل القلب ذو الغرفتين الشكلَ الأساسيَّ

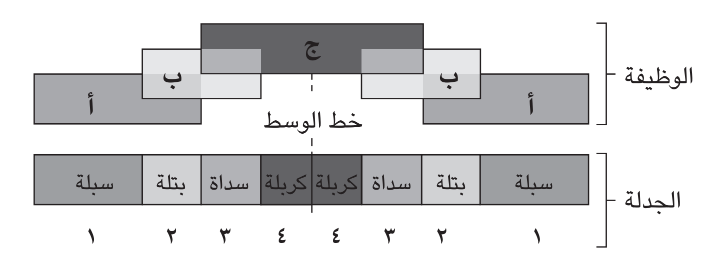
لقلب السمك البالغ، ولكن في الفقاريات الأعلى، مثل الطيور والثدييات، يَنتج عن التحلق والمزيد من التقسيم القلبُ ذو الحجرات الأربع. في الإنسان، من بين كل ١٠٠ طفل يولدون أحياءً يولد طفل واحد به بعض التشوه الخلقي في القلب، وأثناء الوجود في الرحم تَحدث حالات التشوه القلبي المؤدية إلى موت الجنين فيما بين ٥ إلى ١٠ بالمائة من حالات الحمل.

الأزهار

تحتوي الأزهار على الخلايا التناسلية للنباتات العليا، وهي تنمو من النسيج الإنشائي للفرع. في معظم النباتات، يحدث التحول من نسيج إنشائي فرعي مُنتج للأوراق إلى نسيج إنشائي مزهر يُنتج أزهارًا تحت تأثير عوامل بيئية إلى حدٍّ كبير، حيث يكون طول النهار ودرجة الحرارة عاملَيْن محدِّدَيْن مهمين. تعتبر الأزهار، بما لها من ترتيب لأعضائها الزهرية — السبلات والبتلات والأَسْدِيَة والكرابل — بِنًى معقدة نوعًا ما. ينمو كل جزء منفرد من الزهرة من عضو زهري أوَّلي ينشأ من النسيج الإنشائي الزهري. وعلى عكس أوائل الأوراق، التي تكون كلها متطابقة، يجب منح كل عضو من الأعضاء الأولية للزهرة الهوية الصحيحة ويجب تنميطه وفقًا لهذا. لزهرة نبات أرابيدوبسيس أربع جدلات متحدة المركز (الشكل ٧-٤)، تعكس ترتيب الأعضاء الزهرية الأولية في النسيج الإنشائي. تنشأ السبلات (الجدلة ١) من الحلقة الخارجية للنسيج الإنشائي، والبتلات (جدلة ٢) من حلقة نسيجية تقع داخلها مباشرة. تُنشئ حلقة داخلية من النسيج الأعضاءَ التناسلية الذكرية؛ الأَسْدِيَة (الجدلة ٣)، بينما ينمو مركز النسيج الإنشائي ليعطي الأعضاء التناسلية الأنثوية؛ الكرابل (الجدلة ٤). توجد ١٦ خلية أولية منفصلة في النسيج الإنشائي الزهري لنبات أرابيدوبسيس، ينشأ عنها زهرة بها أربع سبلات وأربع بتلات وست أَسْدِيَة ومدقة تتكون من كربلتَيْن.

تنشأ الخلايا الأولية في أماكن محددة داخل النسيج الإنشائي؛ حيث تنمو إلى بِنًى مميزة. وشأن جينات الانتقاء المثلية التي تحدد هوية القطع في الذباب، تُسبِّب الطفراتُ في جينات الهوية الزهرية طفراتٍ مثلية تجعل أحد أنواع أجزاء الزهرة يُستبدل بآخر. في النسخة الطافرة من أزهار نبات أرابيدوبسيس الطافر، على سبيل المثال، تُستبدل الكرابل بالسبلات، والأسدية بالبتلات. حدَّدَت هذه الطفراتُ جيناتِ هويةِ العضو الزهري، ومكَّنت من تحديد أسلوب عملها. يمكن تفسير هذه الأشكال الطافرة بنموذج أنيق تحدِّد فيه الأنماط المتداخلة من نشاط الجين هوية العضو الزهري بطريقةٍ تذكِّرنا بالأسلوب الذي





شكل ٧-٤: نمو الزهرة. تحدد الجيناتُ النشطةُ في المنطقة (أ) السبلاتِ، والجيناتُ النشطةُ في المنطقتين (أ) و(ب) معًا البتلاتِ، والجيناتُ النشطةُ في المنطقتين (ب) و(ج) تحدد السداةَ، بينما الجيناتُ النشطةُ في المنطقة (ج) تحدد الكرابلَ.

تحدِّد به الجيناتُ المثليةُ في الذباب هويةَ القطع بطول جسم الحشرة. لكن إذا نظرنا إلى التفاصيل، نجد العديد من الاختلافات، وتُشارِك جينات مختلفة تمامًا في الأمر. جوهريًّا، ينقسم النسيج الإنشائي بواسطة أنماط التعبير للجينات المثلية إلى ثلاث مناطق متداخلة متحدة المركز، (أ) و(ب) و(ج)؛ مما يقسم النسيج الإنشائي إلى مناطق مقابلة للجدلات الأربع. كل منطقة من المناطق (أ) و(ب) و(ج) تقابل منطقة عمل إحدى فئات الجينات

المثلية، وتعطي التوليفاتُ المحددةُ لوظائف المناطق (أ) و(ب) و(ج) كلَّ جدلةٍ هويةً فريدةً؛ وبذلك تحدد هوية العضو. أوضحت دراسات عدة أن طبقات النسيج الإنشائي المختلفة تتواصل بعضها مع بعض أثناء نمو الزهرة، وأن عوامل النَّسخ يمكنها الانتقال بين الخلايا، وهو ما لا يحدث في عملية النمو لدى الحيوانات.

الفصل الثامن

الجهاز العصبي

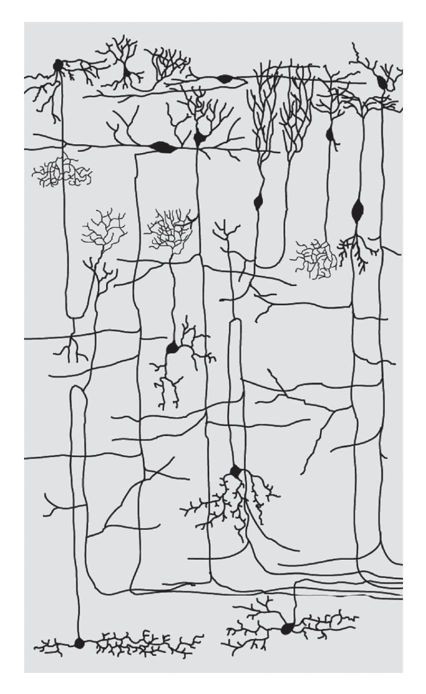
الجهاز العصبي أكثر أجهزة الجسم تعقيدًا في جنين الحيوان؛ ففي الثدييات، على سبيل المثال، تطوِّر مليارات من الخلايا العصبية (العصبونات) نمطَ اتصالاتٍ على درجة عالية من التنظيم، مكوِّنةً الشبكةَ العصبية التي تشكِّل الدماغ وبقية الجهاز العصبي. كما يوجد أيضًا عددٌ مساوٍ من الخلايا الداعمة (الدبقية) مثل خلايا شوان، التي تقوم بعزل الخلايا العصبية. كما رأينا سابقًا أثناء تكوُّن المُعيدة، تصبح الأدمة الظاهرة في المنطقة الظهرية لجنين الفقاريات محددةً بوصفها لوحةً عصبية، وتكوِّن اللوحةُ العصبية الأنبوبَ العصبي، ومنها ينمو الدماغ بينما يتكون الحبل الشوكي في الناحية الخلفية. يقذف الأنبوب العصبي خلايا القمة العصبية، التي تهاجر إلى جميع أنحاء الجسم لتكوِّن العصبونات وأنواعًا أخرى من الخلايا. يجب أن ينمي الجهاز العصبي علاقاتٍ صحيحةً مع بِنى الجسم الأخرى، مثل الهيكل العظمي والجهاز العضلي، الذي يتحكم هو في حركاته.

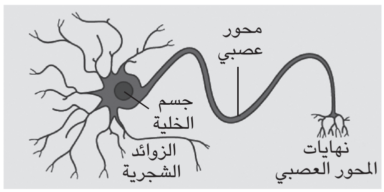
تمت الإشارة إلى تخليق النسيج العصبي من الأدمة الظاهرة للمرة الأولى بواسطة تجربة زراعة منظم سبيمان في الضفادع؛ حيث نما جنين ثانوي جزئي عندما تم تطعيم منطقة صغيرة — منظِّم سبيمان — لجنين مبكر في جنين آخر في نفس المرحلة، ونما جهاز عصبي من الأدمة الظاهرة للعائل التي كان في الوضع الطبيعي من شأنها أن تكوِّن بشرة باطنية. وقد بُذل قدر هائل من الجهد في ثلاثينيات القرن الماضي وأربعينياته في محاولة التعرف على الإشارات المساهمة في التخليق العصبي في البرمائيات. وكان الاكتشاف الرئيسي أن مانع بروتين تخلُّق العظام المعروف باسم Noggin — وهو أول بروتين يُفرز ويُعزل من منظم سبيمان — يمكنه أن يُحدث تمايزًا عصبيًّا في مُزدرعات الأدمة الظاهرة في أجنَّة الضفدع. وأشارت النتائج إلى أن اللوحة العصبية يمكن أن

تنمو فقط عند غياب إشارات بروتين تخلُّق العظام. أدت هذه الملاحظات إلى ما يسمَّى «النموذج الافتراضي» للتخليق العصبي في الضفدع. واقترحتْ هذه الملاحظات أن الحالة الافتراضية للأدمة الظاهرة هي أن تنمو لتصبح نسيجًا عصبيًّا، ولكنَّ هذا المسار تمت إعاقته بوجود بروتين تخلُّق العظام، الذي يحثها على النمو لتصبح نسيج بشرة. يكمن دور منظم سبيمان في رفع هذا العائق عن طريق إنتاج بروتينات من شأنها أن تمنع نشاط بروتين تخلُّق العظام. ولكن لم يكن النموذج الافتراضي هو الحلَّ؛ حيث يحتاج نمو الجهاز العصبي في كلٍّ من الضفدع والفرخ أيضًا إلى بروتينات أخرى، حتى عندما يتم رفع إعاقة بروتين تخلُّق العظام نتيجةً لوجود البروتين Noggin؛ لذلك يكون الحث على التخلُّق العصبي عملية معقدة ومتعددة الخطوات. ومع هذا فمن المرجح وجود تشابهٍ أساسي في آلية الحث العصبي بين الفقاريات؛ لأن عقدة هنسن المأخوذة من جنين الفرخ يمكنها أن تحفِّز التعبير الجيني العصبي في الأدمة الظاهرة للضفدع؛ مما يقترح أن الإشارات المحفزة قد تم حفظها أثناء التطور.

يتم تنميط الجهاز العصبي مبدئيًّا بواسطة إشارات من الأدمة الوسطى الكامنة، وتُحفِّز قطعٌ من الأدمة الوسطى الأمامية تَكوُّنَ الرأس ومعه الدماغ، بينما تُحفز الأجزاءُ الخلفية تكوُّن الجذعَ ومعه الحبل الشوكي. يمكن للاختلافات النوعية والكمية في الإشارات المرسلة بواسطة الأدمة الوسطى أن تفسر التنميط العصبي الأمامي–الخلفي. الاختلافات الكمية في الإشارات البروتينية توجد على طول محور الجسم، مع وجود أعلى مستوًى في النهاية الخلفية للجنين؛ مما يعطي النسيج العصبي المستقبلي هوية خلفية أكثر. يتم التعبير عن جينات هوكس بطول الحبل الشوكي وهي تمنح العصبونات هوية موضعية.

توجد مئات عديدة من أنواع العصبونات المختلفة، التي تتباين من حيث الهوية والوصلات التي تصنعها، رغم أن كثيرًا منها يبدو متشابهًا جدًّا (الشكل ٨-١). يَصدر عن العصبونات زوائد طويلة تمتد من جسم الخلية إلى الخارج، وهي تحتاج إلى إرشاد كي تعثر على أهدافها. ترسل العصبونات إشاراتٍ كهربائية (النبضة العصبية) عبر امتدادٍ (المحور العصبي) يمكن أن يمتد مسافة طويلة جدًّا، والذي يرسل إشارات للعضلات والعصبونات الأخرى. تتواصل العصبونات بعضها مع بعض ومع الخلايا المستهدفة الأخرى، مثل الخلايا العضلية، عند وصلات متخصصة معروفة باسم المشابك. يستقبل العصبون مدخلات من العصبونات الأخرى بواسطة الزوائد القصيرة الكثيرة التشعبات، وإذا كانت الإشارات قويةً بدرجة كافية لتنشيط العصبون؛ فهي تولِّد إشارة كهربائية





شكل ٨-١: للعصبونات عدد كبير من الأشكال والأحجام. توجد في الدماغ وصلات عصبية أكثر مما هو مبيَّن هنا. يتكون العَصَبون الواحد من جسم خلوي مستدير صغير، يحتوي على النواة، ومنه يمتد محور عصبي واحد و«شجرة» من الزوائد الشجرية الواسعة التفرع، وهي التي تستقبل الإشارات من العصبونات الأخرى.

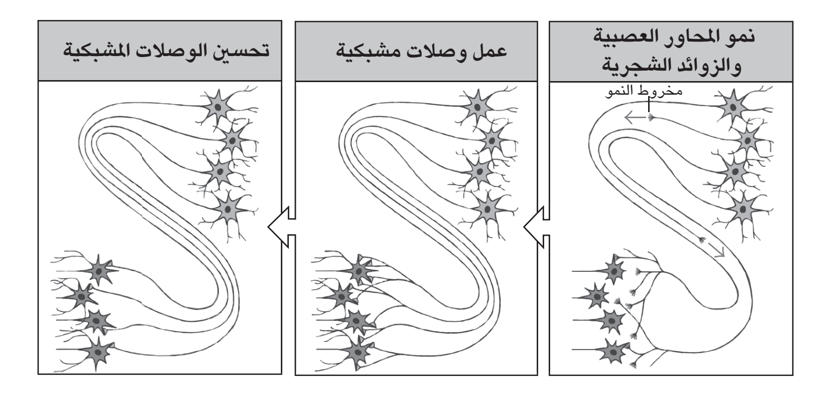
جديدة — نبضة عصبية، أو دفعة لفعلٍ ما — في جسم الخلية، ثم تمر هذه الإشارة العصبية خلال المحور العصبي إلى أن تصل إلى نهايات المحور العصبي، أو نهاية

العصب، التي تصنع مشبكًا مع عصبون آخر أو مع سطح خلية عضلية. يمكن لخلية عصبية واحدة في الجهاز العصبي المركزي استلام ما يصل إلى ١٠٠ ألف مُدخل مختلف. تتحول الإشارة الكهربائية إلى إشارة كيميائية، في صورة مُرسِل عصبي مثل الأستيل كولين، الذي يُفرز من النهاية العصبية ويؤثر على المستقبلات الموجودة في غشاء الخلية المقابلة لتوليد أو تثبيط إشارة كهربائية جديدة. يستطيع الجهاز العصبي العمل بشكل سليم فقط إذا كانت العصبونات متصلة بعضها ببعض بطريقة صحيحة؛ ومن ثَم يُثار في هذا الصدد تساؤل بشأن الكيفية التي تنمو بها الروابط بين العصبونات بالتخصص المناسب. يُقدَّر عدد العصبونات في دماغ الإنسان بنحو ١٠٠ مليار، وليس معروفًا كم منها لديه هويات متفردة أو متشابهة.

رغم كل التعقيد الذي عليه الجهاز العصبي فهو نتاج نفس نوع العمليات الخلوية والنمائية التي يخضع لها نمو الأعضاء الأخرى. يمكن تقسيم عملية النمو الإجمالية للجهاز العصبي إلى أربع مراحل رئيسية: تحديد هوية العصبون؛ نمو المحور العصبي وصولًا إلى هدفه؛ تكوين المشابك مع الخلايا المستهدفة — التي يمكن أن تَكُون عصبونات أخرى، أو عضلة أو خلية في غدة — وتحسين وصلات المشابك من خلال التخلص من فروع المحور العصبي وموت الخلايا (الشكل ٨-٢).

تتكون العصبونات في المنطقة التكاثرية من الأنبوب العصبي في الفقاريات؛ من خلايا جذعية عصبية متعددة القدرات ينشأ عنها أنواع مختلفة كثيرة من العصبونات والدبق العصبي. كان من المعتقد لسنين عديدة أنه لا يمكن توليد عصبونات جديدة في أدمغة الثدييات البالغة، ولكن ظهر أن ذلك أمر عادي الحدوث، وتم التعرف على خلايا جذعية عصبية في الثدييات البالغة يمكنها توليد عصبونات.

تقع العصبونات الحركية المستقبلية في الناحية البطنية، وتشكل الجذور البطنية للحبل الشوكي. وتنشأ عصبونات الجهاز العصبي الحسي من خلايا القمة العصبية. يَنتُج التنظيم الظهري-البطني للحبل الشوكي بواسطة إشارات بروتين القنفذ سونيك من المناطق البطنية مثل الحبل الظهري. يشكِّل بروتين القنفذ سونيك تدريجًا للنشاط من الناحية البطنية إلى الظهرية في الأنبوب العصبي، ويعمل كإشارة موضعية للتنميط البطني. بالإضافة إلى تنظيم العصبونات على طول المحور الظهري-البطني، تصبح



شكل ٨-٢: تُنشئ العصبونات وصلاتٍ دقيقة جدًّا مع أهدافها. تمتد المحاور وتنشئ وصلات كثيرة جدًّا يتم تحسينها بعد ذلك.

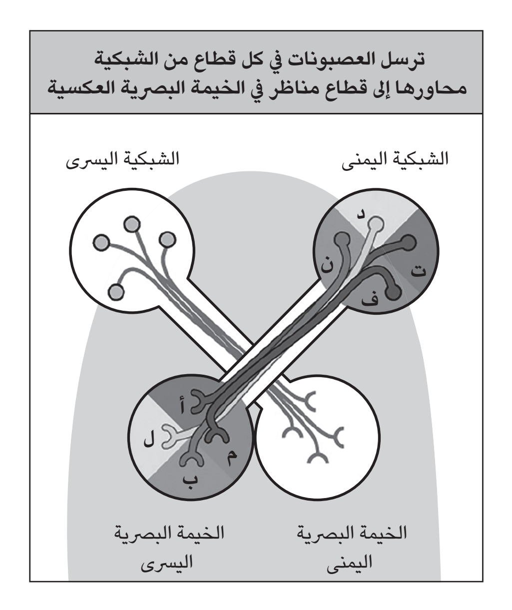
العصبونات الموجودة في مواقع مختلفة على المحور الأمامي-الخلفي للحبل الشوكي متخصصة في أداء وظائف مختلفة. تمَّ التثبت من التخصص الأمامي-الخلفي للوظائف العصبونية في الحبل الشوكي بشكل جذري منذ حوالي ٤٠ سنة مضت من خلال تجاربَ استُزرع فيها الجزء من الحبل الشوكي الذي كان يغذي عصبيًّا في المعتاد عضلات الجناح من جنين فرخ، في المنطقة التي في العادة تغذي الساقين في جنين آخر. وقامت الفراخ التي نَمَتْ من الجنين المُستزرع تلقائيًّا بتنشيط كلتا الساقين معًا، كما لو كانت تحاول رفرفة أجنحتها، بدلًا من تنشيط كلِّ ساق بالتناوب كما لو كانت تسير. أوضحت هذه الدراسات أن العصبونات الحركية المتولدة عند مستوًى أمامي-خلفي معين في الحبل الشوكي لديها خواص ذاتية مميزة لهذا الموضع. يصبح الحبل الشوكي مُقسَّمًا إلى مناطق على طول المحور الأمامي-الخلفي بواسطة مجموعات من جينات هوكس المُعبَّر عنها. يحتوي الطرف النموذجي للفقاريات على أكثر من ٥٠ مجموعة عضلية يجب أن تتماسَّ معها العصبونات بنمط دقيق. تُعَبِّر عصبونات منفردة عن توليفات خاصة من جينات هوكس التي تحدد أي عضلة ستقوم بتغذيتها بالعصب. وهكذا بجمعهم معًا، فإن تعبير الجينات الناتجة من موضع ظهري-بطني مع تلك الناتجة من موضع أمامي-خلفي، يمنح هوية فريدة فعليًّا لمجموعات متمايزة وظيفيًّا من العصبونات في الحبل الشوكي.

يعتمد عمل الجهاز العصبي على تكوُّن دوائر عصبية، تقوم العصبونات فيها بعمل وصلات كثيرة ودقيقة بعضها مع بعض. ثمة سمة نمائية ينفرد بها الجهاز العصبي، وهي نمو وإرشاد المحاور العصبية، وهي امتدادات طويلة تخرج من جسم الخلية العصبية إلى هدفها النهائي. ثمة حدث مبكر يتمثل في امتداد المحور العصبي من العصبون، وهو ناتج عن مخروط النمو الواقع عند طرف المحور العصبي. يختص مخروط النمو بكلٍّ من الحركة واستشعار البيئة المحيطة بحثًا عن إشارات إرشادية. يستطيع مخروط النمو أن يمد ويقلص باستمرارٍ الأرجلَ الخيطية عند حافته الرائدة، بحيث يصنع ويقطع الوصلات مع الطبقة التحتيةِ الأساسية كي يسحب طرف المحور العصبي إلى الأمام. ومن ثَم، فإن مخروط النمو يرشد نمو المحور العصبي، ويتأثر بالوصلات التي تصنعها الأرجل الخيطية مع الخلايا الأخرى ومع السطح الذي تتحرك عليه. وعلى وجه العموم، يتحرك مخروط النمو في الاتجاه الذي تصنع فيه الأرجل الخيطية أكثر الوصلات استقرارًا. في جنين الفرخ، عندما تدخل محاور العصبونات الحركية في برعم الطرف النامي، تكون كلها مختلطة في حزمة واحدة. ومع ذلك، عند قاعدة برعم الطرف تنفصل المحاور العصبية بعضها عن بعض. وحتى إن أجبرت حزم المحاور العصبية على الدخول في ترتيب عكسي؛ تكون العلاقة الصحيحة بين العصبونات الحركية قد تحققت. ومع ذلك، فالعديد من العصبونات الحركية لا تنشئ أي وصلات؛ ومن ثَم، كما سنرى، سوف تموت.

من المهام المعقدة للجهاز العصبي النامي ربط المستقبلات الحسية التي تستقبل الإشارات من العالم الخارجي مع أهدافها في الدماغ؛ مما يجعلنا نتفهَّم مغزى هذه الإشارات. من السمات المميزة لدماغ الفقاريات وجود خرائط طبوغرافية بحيث إن العصبونات الخاصة بإحدى مناطق الجهاز العصبي الحسي تُسقَط بطريقة منظمة على منطقة محددة من الدماغ. الإسقاط المنظم للغاية لعصبونات العين عن طريق العصب البصري على الدماغ يُعد أحد أفضل النماذج لدينا لتوضيح كيفية صُنْع الإسقاطات العصبونية الطبوغرافية. يوجد حوالي ١٢٦ مليون خلية فردية مستقبلة للضوء في شبكية العين البشرية، وكل خلية من تلك الخلايا تُسجِّل باستمرارٍ جزءًا صغيرًا جدًّا من مجال الرؤية الخاص بالعين؛ وهذه الإشارات يجب إرسالها إلى الدماغ بطريقة مُرتَّبة. تُنشِّط الخلايا المستقبِلةُ للضوء، بطريقة غير مباشرة، عصبوناتٍ منفردةً تَكُون المحاور

العصبية الخاصة بها مغلَّفة معًا وتخرج من العين في شكل العصب البصري؛ بحيث يرسم العصب البصري — وهو يحتوي على أكثر من مليون عصبون — الخارج من كل عين بشرية خريطة شديدة التنظيم على منطقة محددة من الدماغ، هي الخيمة البصرية (الشكل ٨-٣). يحدث هذا بصحبة مراسلات عالية التنظيم بين أحد المواضع على الشبكية وآخر على الخيمة. يحمل كل عصبون شبكي علامة كيميائية تمكِّنه من أن يتصل اتصالًا مضمونًا بخلية مُعلمة كيميائيًّا مناسبة في الخيمة. ومن المعتقد أن التوزيع المكاني المُدرَّج لعدد صغير نسبيًّا من العوامل على خلايا الخيمة يقدم معلومات موضعية، من الممكن اكتشافها بواسطة المحاور العصبية الشبكية. والتعبير المكاني المُدرَّج لمجموعة أخرى من العوامل على المحاور العصبية الشبكية يمكن أن يقدم لها المعلومات الموضعية الخاصة بها. وبذلك يمكن لنمو الإسقاط من العين إلى الخيمة، من حيث المبدأ، أن ينتُج من التفاعل بين هذين التدريجين. هذه الخريطة تكون تقريبية؛ حيث تتصل المحاور العصبية من الخلايا المجاورة في الشبكية بمساحة كبيرة من الخيمة. يَنتج الضبط الدقيق للخريطة من انسحاب نهايات المحور العصبي من معظم الوصلات الأولية، ويتطلب نشاطًا عصبيًّا ناتجًا من الرؤية العادية. إذا أُديرت عين الضفدع ١٨٠ درجةً، تجد المحاورُ العصبية طريقَ العودة إلى الخيمة، ووقتها — بالنسبة إلى تلك العين — يصبح عالم الضفدع مقلوبًا رأسًا على عقب.

موت العصبونات شائع جدًّا في الجهاز العصبي للفقاريات أثناء النمو؛ يتم إنتاج عدد كبير جدًّا من العصبونات في البداية؛ ولكن لا يبقى على قيد الحياة إلا تلك التي تنجح في عمل وصلات مناسبة. يتشكَّل حوالي ٢٠ ألف عصبون حركي في تلك القطعة من الحبل الشوكي التي تنشئ وصلات لعضلات رجْل الفرخ، ولكن يموت حوالي نصفها بعد تشكلها بفترة قصيرة. يعتمد بقاء العصبون الحركي حيًّا على إنشائه وصلات مع خلية عضلية. وبمجرد إنشاء الوصلة، يمكن للعصبون أن ينشط العضلة، ويتبع هذا موت نسبة من العصبونات الحركية الأخرى التي تقترب من الخلية العضلية وتفشل في عمل وصلة معها. وحتى بعد إتمام عمل الوصلات العصبية العضلية، فإن بعضها يتم التخلص منه في وقت لاحق. في المراحل المبكرة للنمو، تتصل الألياف المفردة للعضلة بواسطة المحاور العصبية بعدد من العصبونات الحركية المختلفة. وبمرور الوقت تُزال معظم هذه الوصلات، إلى أن تتم التغذية العصبية لكل ليفة عضلية بواسطة نهايات



شكل ٨-٣: الوصلات العصبية بين الشبكية والخيمة البصرية في الضفدع؛ على سبيل المثال، يرتبط الحرف «ب» في الخيمة البصرية اليسرى بالحرف «ن» في الشبكية اليمنى.

المحور العصبي الخاص بعصبون حركي واحد فقط. يرجع هذا إلى التنافس بين المشابك؛ حيث تزعزع المدخلاتُ الأقوى إلى الخليةِ المستهدفةِ، المدخلاتِ الأقلَ قوة لنفس الهدف.

الفصل التاسع

النمو والسرطان والهرم

لا يتوقف النمو عند اكتمال الطور الجنيني؛ فمعظم النمو — ولكن ليس كله بأي حال من الأحوال — يَحدث في الحيوانات والنباتات بعد الفترة الجنينية، حين يكون الشكل والنمط الأساسيان قد تأسسا بالفعل. يتم التنميط الأساسي على نطاق صغير؛ على أبعاد أقل من المِلِّيمتر. يستمر معظم النمو في الحيوانات بعد الولادة، وفي بعض الفقاريات مثل الثدييات تحدث نسبة كبيرة من النمو أثناء الفترة المتأخرة من المرحلة الجنينية، حينما يكون الجنين ما زال معتمدًا في موارده على الأم. يكون نمو الأجزاء المختلفة من الجسم غير موحد؛ حيث تنمو الأعضاء المختلفة بمعدلات مختلفة. بعد ٩ أسابيع من نمو الجنين، يكون رأس الجنين البشري أطول من ثلث طول الجنين بأكمله، في حين يبلغ حوالي ربع طول الجسم فقط عند الولادة. وبعد الولادة ينمو بقية الجسم بمعدل أسرع كثيرًا من الرأس، الذي يبلغ نحو ثُمن طول الجسم في الإنسان البالغ. في الحيوانات الثديية، بما في ذلك الإنسان، لا يكون تأثير نقص التغذية على الجنين فقط مباشرًا على نموِّه، ولكن يمكن أن تكون له آثار خطيرة على حياة الفرد البالغ أيضًا؛ مثل زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب أو السكتة الدماغية أو مرض السكري من النوع ٢.

من الممكن أن يكون النمو راجعًا إلى زيادة عدد الخلايا، أو كبر حجم الخلية دون انقسامٍ، أو إلى تراكم مواد خارج الخلية مثل المادة الخام للعظام التي تفرزها الخلايا. ويَحدث بعض النمو عن طريق مزيج من زيادة عدد الخلايا وحجمها؛ فعلى سبيل المثال، تُنتَج الخلايا الموجودة في عدسة العين بواسطة الانقسام الخلوي؛ بينما يتضمن تمايزها زيادة كبيرة في الحجم. يتحدد برنامج النمو — أيْ مقدار نمو الكائن الحي أو العضو المفرد واستجابته لعوامل مثل الهرمونات — في طور مبكر من النمو. وكما لاحظنا سابقًا، على خلاف حالة الحيوانات التي يكون فيها الجنين في الأساس نسخة مصغرة

من اليرقة الحرة أو الحشرة البالغة، تحمل أجنَّة النبات شبهًا ضئيلًا بالنبات الكامل. يتحقق النمو في النبات عن طريق الانقسام الخلوي للنسيج الإنشائي والأعضاء الأولية، يتبعه زيادة غير قابلة للانعكاس في حجم الخلايا، تكون مسئولة عن معظم الزيادة في حجم النبات.

هرمون النمو ضروري لنمو الإنسان والثدييات الأخرى بعد الولادة. في خلال العام الأول للولادة تبدأ الغدة النخامية في إفراز هرمون النمو، وإذا لم يحصل الطفل على كمية كافية من هرمون النمو يكون نموه أقلَّ من الطبيعي، ولكن إذا أُعطي هرمون النمو بانتظام يتم استعادة النمو الطبيعي، وفي هذه الحالة، تحدث ظاهرة اللحاق؛ وهي الإسراع في الاستجابة الأولية لاستعادة المسار الأصلي لمنحنى النمو. يحدث النمو في الطول أثناء العام الأول بعد الولادة بمعدل يقرب من ٢ سنتيمتر شهريًّا، ثم ينخفض معدل النمو بشكل مطرد حتى بدء طفرة نمو المراهقة المميزة عند سن البلوغ؛ وهي تشمل النضج الجنسي عند سن ١١ عامًا تقريبًا للبنات و١٣ عامًا تقريبًا للأولاد. في حالة الأقزام لا يصاحب النضج الجنسي عند المراهقة هذه الطفرة في النمو؛ ومن هنا يأتي قِصر القامة المميزة لهم، وما زلنا نجهل التفسير الخلوي لذلك.

في الثدييات، لا تنقسم خلايا عضلة القلب والعصبونات مرة ثانية أبدًا بعد تمايزها، إلا أنها تكبر في الحجم. تنمو العصبونات بواسطة امتداد المحاور العصبية والزوائد الصغيرة وكبرها في الحجم، بينما يتضمن النمو العضلي ازدياد الكتلة، بالإضافة إلى اندماج الخلايا التابعة مع الألياف العضلية السابقة الوجود، لتقديم نَوًى إضافية لدعم الزيادة في الحجم. تعتمد الزيادة في طول ألياف العضلة على نمو العظام الطويلة التي تشد العضلات من خلال أوتارها. يمكن للمرء من ثَمَّ رؤيةُ كيف أن نمو العظام والعضلات عملية منسقة آليًّا.

تم اكتشاف العديد من بروتينات الإشارة خارج الخلوية التي بإمكانها تحفيز أو تثبيط التكاثر الخلوي؛ فبعض الخلايا يجب أن تتلقى إشارات، مثل عوامل النمو، ليس فقط من أجل الانقسام؛ ولكن أيضًا كي تبقى على قيد الحياة ببساطة. وفي غياب جميع عوامل النمو، تُقْدِم هذه الخلايا على الانتحار بالموت المبرمج؛ كنتيجة لتفعيل برنامج داخلي لموت الخلية. يَحدث عدد كبير من عمليات الموت الخلوي في جميع الأنسجة النامية، بحيث يكون معدل النمو الإجمالي معتمدًا على معدَّلَيْ كلٍّ من الموت الخلوي والتكاثر الخلوي.

يمكن تحديد حجم العضو في الفقاريات عن طريق كلٍّ من برامج النمو الداخلية والعوامل خارج الخلوية التي تحفز النمو أو تثبِّطه، لكن الأهمية النسبية لهاتَين الآليتين في الأعضاء المختلفة تتفاوت تفاوتًا كبيرًا؛ على سبيل المثال، الكبد لديه قدرة هائلة على التجدد في الجنين وفي الشخص البالغ، بينما لا يتمتع البنكرياس بهذه القدرة. فإذا تلف جزء من خلايا الكبد الطليعية في الجنين فإن الكبد الجنيني ينمو مرة أخرى إلى الحجم الطبيعي؛ مما يدل على أنها لا تنشأ من عدد ثابت من الخلايا الأصلية. يفرز الكبد بعض العوامل التي تحفز تكاثر الخلية وبعضًا آخر يمكنه إعاقة النمو. عندما يصل الكبد لحجم معين، يكون تركيز العوامل المثبطة في الدورة الدموية كافيًا لإيقاف النمو؛ وهذا مثال على التغذية الراجعة السلبية التي تحدد حجم العضو. وعلى النقيض من ذلك، إذا تلفت بعض الخلايا الأصلية للبنكرياس في جنين الفأر بعد تكون «البرعم» البنكرياسي؛ ينمو بنكرياس أصغر من الحجم الطبيعي. يبدو إذن أن حجم البنكرياس الجنيني يقع تحت سيطرة داخلية إلى حدٍّ كبير. تُعد الغدة الصعترية نموذجًا لعضو آخر لديه تحكُّم داخلي في النمو. عند زرع عدة غدد صعترية في جنين فأر نامٍ، تنمو كل غدة منها إلى الحجم الكامل. من الأمثلة التوضيحية الكلاسيكية لبرنامج النمو الداخلي، تجارب زرع برعم طرفي من نوع صغير في نوع أكبر من السمندل أو العكس (الشكل ٩-١). ينمو البرعم الطرفي للنوع الأكبر عند زرعه في نوع أصغر ببطء في البداية، ولكن في نهاية المطاف ينمو إلى حجمه الطبيعي الذي يكون أكبر بكثير من أي طرف في العائل.

لكل عنصر من العناصر الغضروفية في الطرف الجنيني برنامجُ نموٍّ خاصٌّ به. في جناح جنين الفرخ تكون العناصر الغضروفية الممثلة للعظام الطويلة — العضد والزند — متماثلةً في الحجم في البداية مع عناصر الرسغ، إلا أنه مع النمو يزداد العضد والزند في الطول عدة مرات مقارنةً بعظم الرسغ قبل أن يبدأ تشكُّل العظم. تتحدد برامج النمو هذه عند تنميط العناصر أوليًّا، وتتضمن كلًّا من تكاثر الخلايا وإفرازات المصفوفة خارج الخلوية.

أحد الجوانب المهمة المتعلقة بنموٍّ ما بعد المرحلة الجنينية في الفقاريات، هو نمو العظام الطويلة للأطراف، مثل العضد والكُعْبُرة والزند. توضع هذه العظام الطويلة في البداية على صورة عناصر غضروفية ولها منطقتان داخليتان بالقرب من كل نهاية — صفائح النمو — يحدث فيهما النمو؛ وهذا النمو يجعل الطرف أطول بعدة مئات من المرات. تترتب الخلايا الغضروفية في صفائح النمو على صورة أعمدة، ويمكن تحديد



شكل ٩-١: حجم الأطراف في السمندل يكون مبرمجًا وراثيًّا. عند زراعة برعم طرفي جنيني لنوع كبير الحجم من السمندل في جنينٍ لنوع أصغر حجمًا؛ ينمو طرف أكبر حجمًا من أطراف العائل.

مناطق مختلفة فيها. ويوجد في الموقع القريب من نهاية العظم منطقة ضيقة تحتوي على خلايا جذعية، تليها المنطقة التكاثرية لانقسام الخلايا، تليها منطقة النضج التي يزيد فيها حجم خلايا الغضروف، وفي النهاية توجد منطقة تموت فيها الخلايا الغضروفية ويستبدل بها العظم. يرجع تمدد العظم إلى انقسام الخلايا وزيادتها في الحجم، بينما تبقى صفيحة النمو بنفس الحجم. تنمو العظام المختلفة بمعدلات مختلفة، ومن الممكن أن يعكس هذا حجم منطقة التكاثر، ومعدل التكاثر، ودرجة الاتساع في صفيحة النمو. يمكن لهرمون النمو أن يحفز نمو العظام من خلال التأثير على صفائح النمو.

يتوقف نمو العظم عندما تتصلَّب صفيحة النمو متحوِّلةً إلى عظم، ويحدث هذا في أوقات مختلفة للعظام المختلفة. ويبدو أن توقيت توقف العظم عن النمو في الصفيحة العظمية هو أمر ذاتي في الصفيحة نفسها وليس راجعًا إلى تأثير الهرمونات، وقد يحدث توقف النمو بسبب أن الخلايا الجذعية الغضروفية لها قدرة محدودة على الانقسام. ونظرًا لتعقيد صفيحة النمو فمن المدهش أن ذراعينا الواقعَتين على جانبين متقابلين للجسم يمكنهما النمو لنحو ١٥ عامًا بشكل مستقلٍّ إحداهما عن الأخرى، ومع ذلك تكونان في النهاية متساويتين في الطول بدقة تصل إلى ٠٫٢٪، وما زلنا لا نفهم كيف تتحقق هذه الدقة.

أثبت القرص اليافع لجناح الذباب أنه نظام نموذجي مثير للاهتمام لدراسة كيفية تحديد حجم عضوٍ ما. عند تشكُّل قرص الجناح يكون محتويًا في البداية على حوالي

٤٠ خلية، وينمو طبيعيًّا في اليرقة إلى ما يقرب من ٥٠ ألف خلية. يحدث الانقسام الخلوي في جميع أنحاء القرص، ثم يتوقف بشكل منتظم عند الوصول للحجم الصحيح. لا يعتمد الحجم النهائي للجناح على عدد ثابت من الانقسامات الخلوية في القرص اليافع، أو الوصول إلى عدد محدد من الخلايا، عوضًا عن ذلك، يبدو أن الحجم النهائي تتحكم فيه آلية ترصد الحجم العام لقرص الجناح النامي وتُعدِّل الانقسام الخلوي وحجم الخلية وفقًا لذلك. أظهرت التجارب عدم وجود قيد يَحُد المقدار الذي يمكن أن تشكله خلية مفردة من الجناح؛ إذ يمكن للخلايا المنحدرة عن خلية واحدة أن تساهم في الجناح بمقدار يتراوح بين عُشر الجناح ونصفه. هناك منافسة تحدث بين الخلايا خلال النمو الطبيعي للجناح، ويصل الجناح إلى الحجم النهائي له عن طريق التوازن بين الانقسام الخلوي وانتحار الخلايا.

توجد أدلة على أن الحجم النهائي للأقراص اليافعة في الذباب، ومن ثَم أعضاء الذباب البالغ، ربما يقوم بتحديدها تدريجٌ جزيئيٌّ على القرص من الممكن أن يتكون كنتيجة لتنميط سابق. الفكرة الأساسية هي أنه عندما يكون القرص صغيرًا يكون التدريج شديدَ الانحدار، وهذا الانحدار بطريقةٍ ما يحفز النمو. وبنمو الأعضاء يصبح التدريج مسطَّحًا وينخفض النمو وفي النهاية يتوقف.

يولد الإنسان ولديه عدد محدد من الخلايا الدهنية، ويكون لدى الإناث عمومًا عدد أكبر مما لدى الذكور. يزداد عدد الخلايا الدهنية طوال المرحلة المتأخرة من الطفولة والمرحلة المبكرة من البلوغ، وبعد ذلك تبقى عادةً ثابتة، وتؤدي الزيادة في عددها إلى السمنة. وعلى الرغم من أن كثيرًا من حالات السمنة في الأطفال والكبار مرجعها الإفراط في تناول الطعام وعدم ممارسة الرياضة، فإن الخبرات الغذائية النمائية والخلفية الوراثية يمكن أن تُساهِمَا في ذلك أيضًا. ترتبط السمنة بالكثير من الأمراض في المراحل المتأخرة من الحياة، ومنها مرض السكري من النوع ٢، وأمراض القلب. السمنة تعني أمرين: وجود عدد أكبر من الخلايا الدهنية، وكذلك إفراط ترسب الدهون في هذه الخلايا؛ مما يزيد من أحجامها. وبعد تكوُّن الخلايا الدهنية في الجسم فإنها تبقى فيه مدى الحياة ونادرًا ما تموت. من الممكن للأشخاص ذوي الوزن الزائد وعدد الخلايا الدهنية الزائد أن يقلصوا حجم الخلايا ويفقدوا بعضًا من الوزن باتباع حِميَة غذائية وممارسة التمارين الرياضية، ولكن الخلايا الدهنية نفسها لا تختفي، وتظل على أقصى الاستعداد للبدء في تراكم الدهون الزائدة مرةً أخرى.

لا تنمو الحيوانات التي تمر بمرحلة يرقية في الحجم فقط، بل هي أيضًا تخضع لعمليةِ «تحوُّل»، تنتقل فيها اليرقة إلى الشكل البالغ. كثيرًا ما يتضمن التحول تغيرًا جذريًّا في الشكل ونمو أعضاء جديدة. عندما تصل يرقة الحشرة إلى طور معين فهي لا تنمو ولا تنسلخ مجددًا، ولكن تخضع لتحول جذري لتأخذ شكل الحشرة البالغة. يحدث التحول في العديد من المجموعات الحيوانية، وفي كلٍّ من الحشرات والبرمائيات تتحكم المنبهات البيئية، مثل التغذية والحرارة والضوء، وكذلك برنامج الحشرة النمائي الداخلي، في التحول من خلال تأثيرها على الخلايا المنتجة للهرمونات في الدماغ. يحفِّز هرمون الانسلاخ «إكديسون» التحول في يرقات الذباب. ويتغير التعبير الجيني لعدة مئات من الجينات على الأقل أثناء عملية التحول في الذباب.

السرطان

السرطان هو اختلال شديد في النمو الخلوي الطبيعي، وهو ينتج عن طفرات معينة في خلايا الجسم. إن إنشاء الأنسجة والحفاظ على تنظيمها يحتاج إلى تحكمٍ صارم في عمليات الانقسام الخلوي والتمايز والنمو. في حالة السرطان، تفلت الخلايا من هذه الضوابط، وتمضي قُدمًا على طول طريق النمو والهجرة الخارجَين عن السيطرة، وهو ما يمكن أن يؤدي إلى موت الكائن الحي. عادة ما يحدث تفاقُم من نموٍّ حميد موضعي إلى نمو خبيث تحدث فيه عملية انتقال للخلايا السرطانية إلى أجزاء عديدة من الجسم حيث تستمر في النمو، وهذه العملية تسمى «النقيلة». تنشأ السرطانات من خلية واحدة غير طبيعية بها عدة طفرات. يمثِّل انتقال الخلية الطافرة إلى خلية منتجة للورم عمليةً تطوريةً، وتشمل كلًّا من حدوث المزيد من الطفرات، وانتخاب الخلايا التي تتكاثر بسرعة أكبر. الخلايا الأكثر ترجيحًا للتسبب في السرطان هي تلك التي تنقسم باستمرار، مثل الخلايا الجذعية. ولأنها تُضاعِف الدنا الخاص بها كثيرًا، فهي أكثر عُرضة من غيرها من الخلايا لتراكم الطفرات الناتجة عن أخطاء في مضاعفة الدنا. وتقريبًا في كل حالات السرطان، وُجد أن الخلايا السرطانية بها طفرة في جين واحد أو أكثر، وعادة في كثير من الجينات. وقد تم تحديد جينات معينة يساهم حدوث طفرات بها في التسبب في السرطان لدى الإنسان والثدييات الأخرى. كما أن هناك جينات مثبطة للأورام يلزم تعطيل كلتا نسختيها أو حذفهما حتى تصبح الخلية سرطانية.

عند تضاعُف خلية حيوانية، فإنها تمر بسلسلة ثابتة من الأطوار تسمى «دورة الخلية»؛ حيث تنمو الخلية في الحجم، ويتضاعف الدنا، وتنفصل الكروموسومات المتضاعفة بعملية تسمَّى الانقسام الفتيلي، ثم تنقسم الخلية لتعطي خليتين وليدتين. عند دخول الخلية في هذه الدورة فإنها سوف تستمر حتى تكمل الدورة دون الحاجة إلى مزيد من الإشارات الخارجية. تُميَّز الانتقالات بين الأطوار المتتالية بواسطة علامات تحقق في دورة الخلية، وعندها ترصد الخلية التقدم لتتأكد، مثلًا، أن الحجم المناسب قد تم تحقيقه، وأن مضاعفة الدنا قد اكتملت، وأنه تم إصلاح أي ضرر بالدنا. وإذا لم يتم استيفاء هذه المعايير فإن التقدم نحو الطور التالي يتأخر حتى يتم استكمال كل العمليات الضرورية. وإذا عانت الخلية من تلفٍ لا يمكن إصلاحه فسوف تقف دورة الخلية وتموت الخلية نتيجة الانتحار الخلوي. ويشارك الجين p53 كابح الورم في عملية التحقق هذه.

يلعب الجين p53 كابح الورم دورًا أساسيًّا في منع نمو العديد من أنواع السرطان، وتحتوي حوالي نصف الأورام في الإنسان على شكلٍ طافرٍ من الجين p53. وعند تعرُّض الخلايا إلى العوامل التي تسبِّب تلف الدنا، حينئذٍ يتم تنشيط الجين p53 ويقوم بإيقاف دورة الخلية، معطيًا الخلية وقتًا لإصلاح الدنا؛ ومن ثَمَّ يمنع البروتينُ p53 الخليةَ من نسخ الدنا التالف وإنتاج خلايا طافرة. إذا كان التلف شديدًا جدًّا بحيث يستحيل إصلاحه، فسوف يتسبب الجين p53 في موت الخلية بالانتحار الخلوي. الأشكال الطافرة من الجين p53 التي وُجدت في العديد من أنواع السرطان لا تحفز الانتحار الخلوي؛ ولذلك تكون الخلايا المصابة أكثر عرضة لتراكم الطفرات.

من سمات السرطان الرئيسية فشل خلايا الورم في التمايز بشكل صحيح. معظم أنواع السرطانات — أكثر من ٨٥٪ — تحدث في الخلايا الجذعية في صفائح الخلايا مثل بطانة الأمعاء والرئتين؛ حيث يتم تجديد الخلايا باستمرار بواسطة انقسام الخلايا الجذعية وتمايزها. في العادة، تستمر الخلايا التي تتولَّد عن الخلايا الجذعية في الانقسام لوقت قصير حتى تخضع للتمايز، وعند ذلك يقف الانقسام. لكن على العكس من ذلك، تستمر الخلايا السرطانية في الانقسام — وإن لم يكن بسرعة أكبر بالضرورة — وتفشل في التمايز. سمة أخرى من سمات الخلايا السرطانية أنها بخلاف الخلايا النامية، عند انقسامها تكون غير مستقرة وراثيًّا مما يجعلها أكثر خبثًا؛ بحيث يكون اكتساب الكروموسومات أو فقدانها أمرًا شائعًا في الأورام الصلبة. ويمكن أيضًا رؤية فشل الخلايا السرطانية في التمايز بوضوح في أنواع معينة من سرطان خلايا الدم البيضاء. وتَحدث عدة أنواع من سرطان الدم بواسطة استمرار تكاثر الخلايا بدلًا من التمايز.

معظم حالات الوفاة الناجمة عن السرطان تنتج عن أورامٍ انتشرت من موقعها الأصلي إلى أنسجة أخرى، وهي عملية تسمَّى «النَّقيلة»، ومن خصائص النقيلة قدرة خلايا الورم على التغير من كونها ساكنة في صفيحة من الخلايا إلى كونها خلايا مهاجرة. إذا دخلت الخلايا المهاجرة إلى تيار الدم يمكنها أن تنتقل إلى مسافة بعيدة عن مصدرها. ويمكن أيضًا أن تجذب الأورامُ الأوعيةَ الدموية، وهو ما يمكِّنها من النمو بسهولة أكبر.

الهرم

معظم الكائنات الحية ليست خالدة، حتى لو أمكنها الهرب من المرض أو الحوادث؛ لأنه مع الهرم يتزايد تدهور الوظائف الفسيولوجية؛ مما يقلل من قدرة الجسم على التعامل مع مجموعة متنوعة من الضغوط، وتتزايد القابلية للإصابة بالأمراض؛ مما قد يؤدي إلى الموت. وبالرغم من أن الأفراد قد يختلفون في العمر الذي تظهر فيه جوانب معينة من الهرم، فإن تأثيره الكلي يتلخص في الاحتمال المتزايد لحدوث الوفاة في معظم الحيوانات. ولكنْ هناك قليل من الأدلة على أن الهرم يسبب الوفاة في البرية؛ فعلى سبيل المثال، يموت أكثر من ٩٠٪ من الفئران البرية خلال عامها الأول، قبل أن يؤثر فيها الهرم بعدة أعوام. ومع ذلك، يمكن أن تموت الفيلة في كبرها عندما تبلى أنيابها.

ليس الهرم جزءًا من البرنامج النمائي للكائن الحي، بل هو حصيلة تراكم الضرر في الخلايا بمرور الوقت، وفي النهاية ينزع قدرة الجسم على إصلاح نفسه؛ وبذلك يؤدي إلى فقدان وظائفه الأساسية؛ بمعنى أنه يحدث في الأساس نتيجة البلى والهدم. ومع ذلك، فمِن الأساسيات أن الخلايا الجنسية لا تهرم لأن ذلك من شأنه أن يمنع التكاثر. توجد أدلة واضحة على أن الهرم يقع تحت سيطرة العوامل الوراثية؛ حيث تهرم الحيوانات المختلفة بمعدلات تختلف اختلافًا شاسعًا، كما يتضح من فتراتها العمرية المختلفة؛ على سبيل المثال، يولد الفيل بعد ٢١ شهرًا من النمو الجنيني، وفي ذلك الوقت يُظهر علامات قليلة للغاية للهرم، إن وجدت أصلًا، بينما يكون الفأر ذو الـ ٢١ شهرًا قد دخل بالفعل في مرحلة منتصف العمر وبدأت علامات الشيخوخة تظهر عليه. يمكن فهم التحكم الوراثي في الهرم من منظور نظرية «الجسم الوحيد الاستعمال». تضع هذه النظرية الهرم في سياق التطور، وتقترح أن الانتخاب الطبيعي يضبط تاريخ حياة الكائن الحي بحيث يتم استثمار موارد كافية في صيانة آليات الإصلاح الخلوي التي تمنع الهرم، على الأقل حتى يتمكَّن الكائن الحي من التكاثر ورعاية الصغار. بعد ذلك يمكن التخلص

من الكائن الحي؛ لأن التطور يهتم بالتكاثر فقط. تمتلك الخلايا آليات عديدة لتأخير الهرم، وهي تشبه كثيرًا الآليات المستخدمة في منع التحولات الخبيثة. تحمي هذه الآليات الخلوية الخلية من التلف الداخلي بواسطة المواد الكيميائية المتفاعلة، وتصلح التلف في الدنا بشكل روتيني، وهو ما يحدث باستمرار في الخلايا الحية حتى عندما لا تنخرط على نحو نشيط في عملية الانقسام.

ما زالت للحيوانات المستعملة، كنماذجَ لدراسةِ ما يحدِّد الهرم والمدى العمري، قيمةٌ لا تقدَّر بثمن، وهي تشمل الدودة الخيطية وذبابة الفاكهة، اللتين لهما أعمار قصيرة، والفأر. حتى الكائنات الوحيدة الخلية، مثل البكتيريا والخميرة، هي الأخرى تهرم؛ فالخلية الأم عند انقسامها تعطي خلايا وليدة أصغر حجمًا وأصغر سنًّا بشكل أساسي. حددت الدراسات الوراثية الجزيئية الحديثة مسارًا كيميائيًّا حيويًّا تطوريًّا محفوظًا، يلعب فيه عاملُ نموٍّ شبيهٌ بالأنسولين دورًا أساسيًّا في تنظيم المدى العمري للدودة الخيطية وذبابة الفاكهة والقوارض، ومن المحتمل في البشر. ويبدو أن الحد من نشاط هذا المسار يطيل من العمر ويحسِّن من مقاومة الإجهاد البيئي. يمكن للاختلافات داخل الجين FOXO3A — أسماء الجينات يمكن أن تكون شديدة الغرابة — أن تقلل نشاط هذا المسار، وهي ترتبط ارتباطًا وثيقًا بطول العمر في الإنسان.

عام ١٩٦٥ اكتشف ليونارد هايفليك أن هناك حدًّا لعدد مرات الانقسام التي يمكن لخليةٍ أن تقوم به في مزرعة خلوية، وذلك عندما بيَّن أن خلايا جسم الإنسان العادية، مثل الخلايا الليفية، تنقسم ٥٢ مرة في المزرعة، ولكن يقل العدد عندما تؤخذ الخلايا من أفراد أكبر سنًّا. لا يوجد مثل هذا الحد لدى الخلايا الجنسية أو السرطانية أو خلايا الجنين الجذعية. وتفسير الانخفاض في عدد انقسامات خلايا الجسم في المزرعة مع التقدم في العمر يبدو أنه مرتبط بحقيقة أن المناطق غير المشفِّرة على القسيمات الطرفية الموجودة عند أطراف الكروموسومات، تصبح أقصر تدريجيًّا كلما انقسمت الخلايا. وإذا أصبح القسيم الطرفي قصيرًا جدًّا، لا تستطيع الخلية الانقسام. وهذا القِصر يرجع إلى غياب إنزيم التيلومريز، الذي يجعل القسيم الطرفي ينمو مرة أخرى إلى طوله الطبيعي بعد كل انقسام. من المعتاد أن يُعبَّر عن هذا الإنزيم فقط في الخلايا التي يجب ألا تهرم، مثل الخلايا الجنسية في الخصيتين والمبيضين وبعض الخلايا الجذعية المعينة في الفرد البالغ، مثل تلك التي تحل محل خلايا الجلد والمِعَى. هذا، وتحتوي جميع الخلايا السرطانية على إنزيم التيلومريز.

الفصل العاشر

التجديد

التجديد هو قدرة الكائن الكامل النمو على استبدال الأنسجة والأعضاء والزوائد. تُظهِر بعض البرمائيات، مثل السمندل، قدرةً غير عادية على التجديد؛ حيث تكون قادرة على تجديد ذيول وأطراف جديدة كاملة، وكذلك بعض الأنسجة الداخلية. يمكن لبعض الحشرات والمفصليات تجديد الزوائد المفقودة، مثل الأرجل. وهناك حالة أخرى لافتة للنظر من التجديد في الفقاريات؛ وهي سمك الزرد، الذي يمكنه تجديد القلب بعد إزالة جزء من البُطين. تكون القدرة على التجديد أكثر تقييدًا في الثدييات، فيمكن لكبد الثدييات أن ينمو مرة أخرى بعد إزالة جزء منه، ويتم إصلاح كسر العظام بعملية تجديدية. ويتمتع الكائن المائي البسيط «الهيدرا» والمستورقات (الديدان المسطحة) بقدرات تجديدية هائلة.

ما هي آلية التجديد، ولماذا تكون بعض الحيوانات قادرة على التجديد والبعض الآخر لا؟ فَهْم آلية التجديد يمكن أن يؤدي إلى التقدم في تطوير الطرق الطبية لإصلاح الأنسجة مثل قلب الثدييات والحبل الشوكي. وقد تم التمييز بين نوعين من التجديد: تجديد المقطوع، الذي ينطوي على نمو جزء جديد صحيح التنميط مثل أحد الأطراف، وتعويض الشكل، الذي يَحدث فيه مقدار قليل من الانقسام الخلوي الجديد والنمو. ويَحدث تجديد البِنى أساسًا بواسطة إعادة تنميط النسيج الموجود بالفعل؛ ويُعد تجديد الرأس في الهيدرا مثالًا جيدًا لهذا النوع. في تجديد المقطوع، ترتبط قيم موضعية جديدة بالنمو في السطح المقطوع، بينما في تعويض الشكل يتم أولًا إنشاء منطقة حدودية جديدة عند القطع، ثم يتم تحديد قيم موضعية جديدة تتعلق بها.

يتبع بترَ أحد أطراف السمندل هجرةٌ سريعة لخلايا البشرة من حواف الجرح لتكوين غطاء فوق سطح الجرح، ثم تتكون كتلة من الخلايا تسمى أرومة التجديد تحت

غطاء البشرة، وهذه الكتلة هي التي يتولَّد عنها الطرف المُجدَّد. تتكون أرومة التجديد من خلايا أسفل بشرة الجرح، وهي التي تتخلى عن صفتها المتمايزة وتبدأ في الانقسام، وتشكل في نهاية المطاف مخروطًا ممدودًا. وبينما يتجدد الطرف خلال فترة قوامها عدة أسابيع، تتمايز خلايا أرومة التجديد إلى غضروف وعضل ونسيج ضام. تنشأ خلايا أرومة التجديد من أنسجة اللُّحمة المتوسطة للجدعة، بالقرب من موضع البتر.

هل تبقى الخلايا المتمايزة إلى غضروف وعضلات في الطرف المتجدد لسمندل الماء من نفس النوع الأصلي، أم تتمايز إلى نوع مختلف تمامًا من الخلايا؟ هل تستطيع خلايا العضلات الهيكلية التي فقدت التمايز في الجدعة أن تُعيد التمايز كخلايا غضروفية، على سبيل المثال؟ أوضحت التجارب الحديثة على الأطراف المتجددة أن خلايا أرومة التجديد لم تَعُد إلى حالة القدرة المتعددة، وإنما احتفظت بإمكانية محدودة للنمو بالنسبة إلى أصلها. اقتفى الباحثون مصير أنواع الأنسجة الفردية في طرف متجدد عن طريق إنتاج حيوانات تُعبِّر عن بروتين أخضر فلوري في جميع خلاياها، وقد تم استزراع رُقَع من أنسجة هذه الحيوانات في الأطراف الأمامية لحيوان غير ملون. بعد ذلك تم بتر الطرف الأمامي بطول موقع الاستزراع، وأمكن بعدها اقتفاء مصير الخلايا المنزرعة التي تتوهج باللون الأخضر أثناء تجدد الطرف. لقد احتفظت الخلايا بهويتها. المثال الكلاسيكي لتمايز الخلايا إلى نوع خلوي مختلف تمامًا يوجد في تجديد عدسة عين سمندل الماء البالغ؛ فعند إزالة العدسة تمامًا بواسطة الجراحة، تتجدد عدسة جديدة من خلايا الظهارة المنصبغة للقزحية.

يعتمد نمو أرومة التجديد على إمداداتها العصبية؛ ففي أطراف البرمائيات التي يتم قطع الأعصاب فيها قبل البتر، تتكون أرومة تجديد ولكنها تفشل في النمو. لا يوجد تأثير للأعصاب على خصائص أو نمط العضو المتجدد، ولكن تَبيَّن أنها تمثِّل عاملَ نموٍّ ضروريًّا. من الأمثلة المبهرة لتأثير الأعصاب على تجدد أطراف البرمائيات أنه إذا قُطع عصب طرفي رئيسي، مثل العصب الوركي، وأُدخل الفرع في جرح في طرف أو على سطح الخاصرة المجاورة؛ يتكون طرف زائد عند هذا الموقع. وهناك ظاهرة مثيرة للاهتمام ولكنها لم تفسر بعد، وهي أنه إذا زُودت أطراف سمندل الماء الجنينية بالأعصاب في مرحلة مبكرة جدًّا من نموها — وبذلك تصبح غير معرَّضة لتأثير الأعصاب — يكون بإمكانها التجديد في ظل الغياب التام لأيِّ إمداد عصبي.

يحدث التجديد دائمًا في الاتجاه البعيد عن سطح القطع. فإذا بُترت اليد عند الرسغ، تتجدد عظام الرسغ والأصابع فقط، في حين إذا كان بتر الطرف عند منتصف العضد،

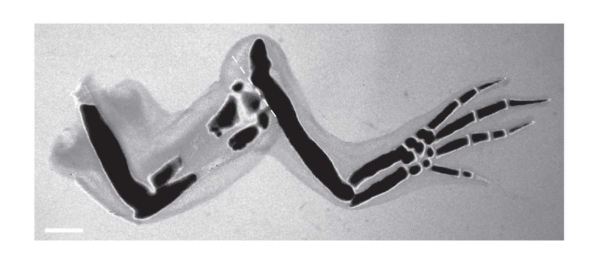
فإن كل ما هو بعيد عن القطع سوف يتجدد؛ ومن ثم يكون للقيم الموضعية على طول المحور القريب-البعيد أهمية قصوى، ويتم الاحتفاظ بها جزئيًّا على الأقل في أرومة التجديد. لأرومة التجديد إمكانية نمائية مستقلة بدرجة كبيرة، فإذا استُزرعت في مكان محايد يسمح بالنمو، فهي تُنشئ بنية مناسبة للموضع الذي أُخذت منه.

تظهر قدرة الخلايا في التعرف على أي انقطاع في القيم الموضعية من خلال تطعيم أرومة تجديدية بعيدة في جدعة قريبة. في هذه التجربة تكون لجدعة الطرف الأمامي وأرومة التجديد قيمتان موضعيتان مختلفتان، تقابلان الكتف والمعصم على التوالي، وتكون النتيجة وجود طرف طبيعي تكون فيه الأجزاء التي بين الكتف والمعصم قد تولدت بواسطة النمو بين المنطقتين، وأغلبها من الجدعة القريبة.

ثمة سؤال أساسي في أي مناقشة حول تشكيل الأنماط، وهو يتعلق بالأساس الجزيئي للمعلومات الموضعية المقترحة. حَدَثَ تقدُّم بحثي كبير تَمثَّل في تحديد أحد بروتينات سطح الخلية، البروتين Prod1، الذي يعبَّر عنه بطريقة متدرجة على طول المحور القريب-البعيد — الكتف إلى اليد — لطرف سمندل الماء. يمكن جعل الموضع القريب-البعيد لأرومة التجديد أكثر قربًا بالمعالجة بحمض الريتينويك، الذي يزيد من تركيز البروتين Prod. إن تعريض طرف متجدد مبتور عند المعصم لحمض الريتينويك يَنتج عنه أن تصبح القيم الموضعية لأرومة التجديد متقاربة؛ لأن البروتين Prod1 قد ازداد، ويتجدد الطرف كما لو كان قد بُتر عند موضع أكثر قربًا، وينمو طرف كامل تقريبًا من المعصم (الشكل ١٠-١).

يمكن لأرجل بعض الحشرات، مثل الصرصور وصرصور الليل، أن تتجدد. ويتبع تجدد أرجل الحشرات نمط تجديد المقطوع الذي يشمل تكوُّن أرومة التجديد والنمو؛ ومن ثم يبدو أن إقحام قيم موضعية هي سمة خاصة بأنظمة التجديد من نوع تجديد المقطوع. عند وضع خلايا متفاوتة في القيم الموضعية بعضها بجوار بعض، يحدث نمو بَينيٌّ «مُقحَم» من أجل تجديد القيم الموضعية المفقودة. ويكون الإقحام واضحًا على وجه الخصوص في حالة تجديد أطراف الصرصور؛ حيث تتكون رجل الصرصور من قطع مرتبة على طول المحور القريب-البعيد على الترتيب التالي: الوَرِك ثم الفَخِذ ثم الساق ثم رسغ القدم. ويبدو أن كل قطعة تحتوي على مجموعة مماثلة من القيم الموضعية، وسوف تقوم بإقحام القيم الموضعية المفقودة.

الجهاز العصبي الطرفي في الثدييات لديه قدرات كبيرة على التجديد في البالغين، وهذا التجديد يتضمن إعادة نمو المحاور العصبية؛ ولكن ليس استبدال الخلايا نفسها بواسطة



شكل ١٠-١: تم بتر الطرف عند اليد (الخط المتقطع) وعولج موضع البتر بحمض الريتينويك خلال التجديد؛ مما أعطى لسطح القَطع قيمة موضعية أكبر؛ وبذلك تتجدد الأجزاء المقابلة للقطع عند النهاية القريبة للعضد.

الانقسام الخلوي. يمكن للمحاور العصبية للعصبونات الطرفية في الفقاريات البالغة — مثل المحاور العصبية الحركية والحسية التي تجري بين الحبل الشوكي ونهايات الأطراف — أن تصل إلى مئات السنتيمترات في الطول. وإذا أصاب مثل هذا المحور العصبي قَطْعٌ، يتكون مخروط نمو جديد عند سطح القطع وينمو في مسار العصب الأصلي لعمل وصلات وظيفية؛ مما يَنتج عنه استعادة الوظيفة بالكامل تقريبًا. في حالة العصبونات الحركية، تجد نهاية المحور موضع المشبك الأصلي على الخلية العضلية. على العكس من ذلك، لا يستطيع الجهاز العصبي للطيور البالغة والثدييات القيام بعملية التجديد.

الهيدرا حيوان بسيط يعيش في المياه العذبة، ويتكون من جسم أنبوبي أجوف طوله حوالي نصف سنتيمتر، ينقسم إلى منطقة الرأس ومنطقة قاعدية؛ وهي التي يلتصق بها على الأسطح. تتكون الرأس من منطقة مخروطية صغيرة يفتح عندها الفم، وتحيط بها مجموعة من اللوامس المستخدمة في اصطياد الحيوانات الصغيرة التي يتغذى عليها الهيدرا. لدى الهيدرا طبقتان فقط من الخلايا الجنسية: طبقة ظهارة خارجية، تقابل الأدمة الظاهرة؛ وظهارة داخلية تبطن تجويف المِعى، وهي تقابل الأدمة الباطنة. والسبب الذي يجعلنا ننظر إلى التنميط والتجديد في الهيدرا هو أنه يمنحنا نظرة ثاقبة لمنطقة تنظيمية وتدريجات نمائية نشأت في وقت مبكر من تطور النمو الحيواني. من المرجح أن أنماط الجسم المعقدة للحيوانات الأخرى قد تطورت من خطة جسدية بسيطة مثل

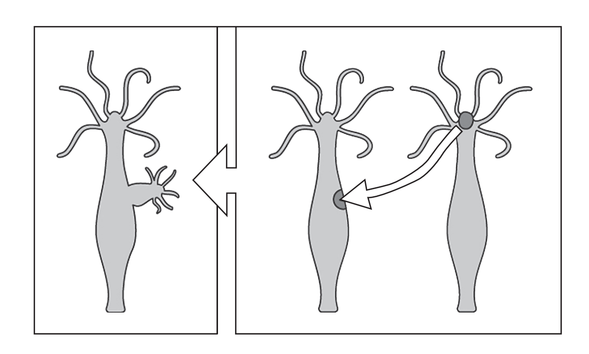
جسم الهيدرا، ويبدو أن الجينات التي تم تحديد أهميتها في نمو أجنَّة الفقاريات قد تكون مساهمة في التجديد عند الهيدرا.

يكون الهيدرا جيد التغذية في حالة ديناميكية من النمو المستمر وتشكيل الأنماط، وهو يتكاثر لا جنسيًّا بواسطة التبرعم. ولكن يستطيع الهيدرا في الأوقات الصعبة أن يتكاثر جنسيًّا. يحدث التبرعم على بُعد حوالي ثلثَي المسافة من طول جسمه؛ إذ ينقلب جدار الجسم عن طريق تغيير تخليقي في شكل الخلية ليكوِّن عمودًا جديدًا يُنمي رأسًا في النهاية، ثم ينفصل بوصفه هيدرا جديد صغير.

إذا قُطع عمود جسم الهيدرا مرتين بشكل مستعرض لعمل ثلاث قطع، فسوف تُجدِّد القطعة السفلى رأسًا وتجدِّد القطعة العليا قدمًا، وهكذا يكون الجزء الذي تُجدده الخلايا عند سطح القطع يعتمد على موقعها النسبي من قطعة التجديد. أما القطعة المتوسطة فهي تكوِّن رأسًا عند سطح القَطْع الأقرب للرأس الأصلي؛ ويوضح هذا أن الهيدرا لديه قطبية إجمالية محددة بشكل جيد. لا يتطلب التجديد في الهيدرا انقسامًا خلويًّا ونموًّا جديدًا؛ ولذلك فهو تجديد من نوع تعويض الشكل. وعندما يتجدد جزء قصير من العمود، لا توجد زيادة مبدئية في الحجم ويكون الحيوان المتجدد هيدرا صغيرًا، وبعد التغذية فقط يصبح الحيوان في الحجم الطبيعي.

في بداية القرن العشرين، اكتشف باحثون أن تطعيم جزء صغير من منطقة رأس الهيدرا في منطقة الجسم الخاصة بهيدرا آخر؛ أنتج رأسًا جديدًا كاملًا مزودًا بلوامس ومحور للجسم (الشكل ١٠-٢). وبالمثل فإن زرع جزء صغير من المنطقة القاعدية أنتج عمودَ جسمٍ جديدًا به قرص قاعدي عند نهايته؛ لذلك نجد أن لدى الهيدرا منطقتين منظِّمتين — واحدة عند كل نهاية — وهما اللتان تمنحان الحيوان قطبيته العامة. تعمل منطقة الرأس والقرص القاعدي كمنطقتَي تنظيم مثل منظم سبيمان في البرمائيات، ومناطق الاستقطاب في براعم أطراف الفقاريات. ترجع وظيفة التنظيم في منطقة الرأس لإشارتين على الأقل تنتجهما الرأس وتعملان بطريقة متدرجة إلى أسفل عمود الجسم: إشارة تثبِّط تكوين الرأس، والأخرى تحدد تدريجًا للقيم الموضعية، وهو ما يحدد المستوى اللازم لتثبيط تكوين الرأس.

إذا كان مستوى المثبِّط أكبر من العتبة التي حددتها القيمة الموضعية؛ فحينئذٍ يُمنَع تجدد الرأس. تتسبب إزالة الرأس في انخفاض في تركيز المثبِّط، وعند انخفاض المثبِّط تحت مستوى تركيز العتبة التي حددتها القيم الموضعية المحلية، تزداد القيم



شكل ١٠-٢: يمكن لجزءٍ مأخوذ من منطقة رأس الهيدرا أن يُنتج رأسًا جديدة عند تطعيمه في جسم حيوان هيدرا آخر.

الموضعية إلى مستوى نهاية الرأس، وهكذا تكون الخطوة الأساسية الأولى في هذا التجديد التعويضي، عند إزالة منطقة الرأس، هي تحديد منطقة رأس جديدة عند سطح القطع. وعندما تزداد القيم الموضعية إلى مستوى منطقة الرأس الطبيعية، تبدأ الخلايا في صنع المثبِّط، وبهذا تمنع تكوين رأس في مناطق الجسم الأخرى.

الفصل الحادي عشر

التطور

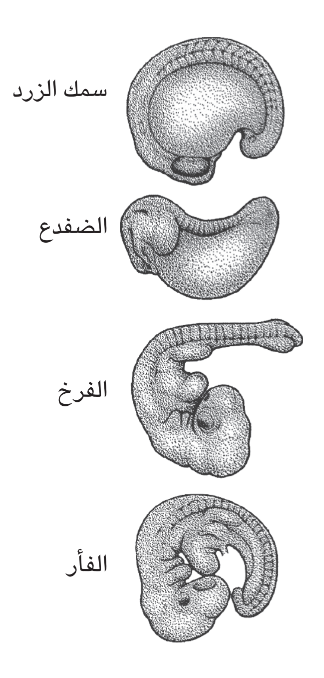
النمو عملية أساسية في تطور الكائنات المتعددة الخلايا. جاء تطور الأشكال الحية المتعددة الخلايا، بما في ذلك جميع أنواع الحيوان والنبات، نتيجة للتغيرات في النمو الجنيني، وهذه بدورها ترجع كليًّا إلى التغيرات في الجينات التي تتحكم في سلوك الخلية في الجنين والكائن البالغ. لعبت كلٌّ من التغيرات في تنظيم التعبير الجيني في الزمان والمكان، والطفرات في البروتينات التي تولِّد وظائف بروتينية جديدة؛ دورًا أساسيًّا في التطور. وحسبما قال عالم الأحياء التطورية ثيودوسيوس دوبجانسكي، فإنه لا شيء في علم الأحياء يكون له معنًى، ما لم يُنظر إليه من منظور التطور. وبالتأكيد، سيكون من الصعب جدًّا فهم أيٍّ من جوانب النمو من دون منظور تطوري. والتغيرات النمائية المبنية على أساس وراثي — التي ولَّدت أشكالًا بالغة أكثر نجاحًا وتكيُّفًا مع بيئتها؛ ومن ثَمَّ تكون قادرة على التكاثر بطريقة أفضل — هي التي يحابيها الانتخاب الطبيعي خلال عملية التطور.

يُفترض أن الحيوانات المتعددة الخلايا انحدرت من سلفٍ مشترك متعدد الخلايا، وأن هذا السلف بدوره تطور عن كائن وحيد الخلية. كان تشارلز داروين أول من أدرك أن التطور يَحدث نتيجةً لتغيرات قابلة للتوريث في الأشكال الحية؛ وانتخاب الأشكال الأكثر تكيُّفًا منها مع البيئة المحيطة. تمثل «شرشوريات داروين» مثالًا رائعًا للدور التطوري للنمو، ودور التغيرات في التعبير الجيني. زار تشارلز داروين جزر جالاباجوس عام ١٨٣٥ وجمع مجموعة من الشرشوريات، وميَّز منها في ذلك الوقت ١٣ نوعًا ذات صلة قَرابة وثيقة. وقد وجد أمرًا مدهشًا بوجهٍ خاصٍّ يتعلق بالتنوُّع في مناقيرها؛ إذ كانت الاختلافات في أشكال المناقير تعكس الاختلافات في نظام الطيور الغذائي والطريقة التي تحصل بها على الغذاء. اتضح الآن أن الأنواع ذات المناقير الأعرض والأعمق بالنسبة

إلى الطول تعبِّر عن مستويات أعلى من بروتين تخلُّق العظام BMP-4 في منطقة النمو من المنقار، مقارنةً بالأنواع ذات المناقير الطويلة المدببة.

إذا مرَّت مجموعتان من الحيوانات مختلفتان تمامًا في البِنية البالغة والعادات — مثل الأسماك والثدييات — بمرحلة جنينية متشابهة جدًّا، فهذا قد يشير إلى أنهما تنحدران من سلف مشترك؛ ومن ثم تكونان، من المنظور التطوري، مرتبطتَين ارتباطًا وثيقًا. تمرُّ جميع أجنَّة الفقاريات بمرحلةٍ تَكُون جميعُها متشابهةً فيها تقريبًا (الشكل ١١-١)، وهكذا يعكس نموُّ الجنينِ التاريخَ التطوريَّ لأسلافه. يمثل تقسيم الجسم إلى قطع — يختلف لاحقًا بعضها عن بعض في الشكل والوظيفة — صفة مشتركة في تطور كلٍّ من الفقاريات والمفصليات (والمفصليات هنا تعني الحشرات والقشريات)؛ ويشكل نمو الجسيدات مثالًا لذلك. لدينا مثال آخر للأجزاء المقسمة إلى قطع في الفقاريات؛ وهي الأقواس الخيشومية، والشقوق الموجودة في جميع أجنَّة الفقاريات، بما في ذلك البشر، وهي توجد خلف الرأس مباشرة على كِلا الجانبين. هذه البِنى ليست بقايا أقواس وشقوق خيشومية لسلف بالغٍ يشبه السمك، ولكنها تمثِّل بِنًى كان من شأنها أن توجد في جنين السلف الشبيه بالسمك للفقاريات؛ كطليعة تطورية للشقوق والأقواس الخيشومية. وأثناء التطور، أنشأت الأقواس الخيشومية كلًّا من الأقواس الخيشومية للأسماك البدائية العديمة الفك، وفي تعديل لاحق أنشأت الخياشيمَ وعناصر الفك في الأسماك التي تطورت لاحقًا (الشكل ١١-٢). وبمرور الوقت، تحورت الأقواس أكثر، وأنشأت في الثدييات أجزاءً أخرى مختلفة في الوجه والعنق؛ وقد أتت فكوكنا من هذه الأقواس.

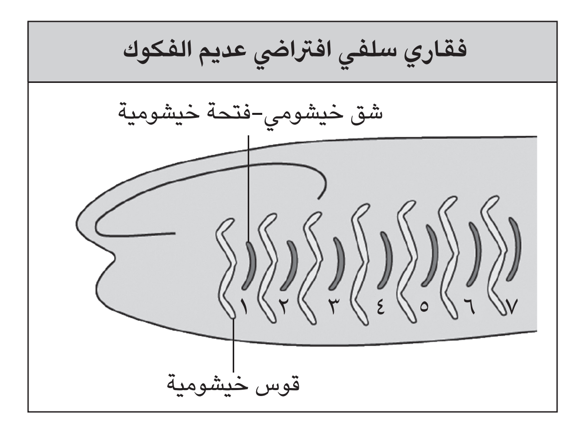
نادرًا ما يولِّد التطور بنية جديدة من لا شيء، بل قد لا يحدث هذا مطلقًا؛ فالخصائص التشريحية الجديدة تنشأ من تعديل لبنية موجودة بالفعل؛ لذلك يمكن للمرء التفكير في التطور على أنه «تعديل» للبِنى الموجودة، يؤدي تدريجيًّا إلى صياغة شيء مختلف. وذلك ممكن الحدوث لأن العديد من البِنى تكون وحدات نمطية؛ أي إن الحيوانات لديها أجزاء تشريحية مميزة من الممكن أن تتطور بشكل مستقل؛ على سبيل المثال، الفقرات وحدات نمطية يمكنها أن تتطور بصورة مستقلة بعضها عن بعض، وكذلك الأطراف كما رأينا. أحد الأمثلة الجيدة لتعديل بنية موجودة بالفعل إلى شيء مختلف كثيرًا يتضح لنا من تطور الأذن الوسطى للثدييات، التي تتكون من ثلاث عظام — المطرقة والسندان والرِّكاب — تنقل الصوت من طبلة الأذن إلى الأذن الداخلية. في حالة الزواحف أسلاف الثدييات، نجد أن المفصل الذي بين الجمجمة والفك السفلي كان

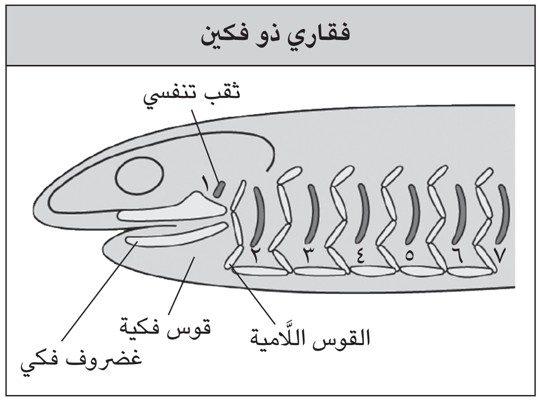


شكل ١١-١: أجنَّة الفقاريات في نفس المرحلة (برعم الذيل) لديها سمات متشابهة.

يوجد بين العظم المربع للجمجمة والعظم المفصلي للفك السفلي، وهي العظام المشاركة أيضًا في نقل الصوت عبر عظمة الرِّكاب. كان الفك السفلي للفقاريات في الأصل يتكون من عدة عظام، ولكن خلال تطور الثدييات ازداد حجم أحد هذه العظام — العظم السِّني — وأصبح يكوِّن الفك السفلي بأكمله؛ ولم تكن العظمتان الأخريان، كلٌّ من المربع والمفصلية، متصلتين به. من خلال التغير في كيفية النمو، تم تعديل العظم المربع والمفصلي في الثدييات إلى عظمتين — المطرقة والسندان على التوالي — كانت وظيفتهما حينئذٍ نقل الصوت من غشاء الأذن الخارجية.

حُفظ الكثير من آليات النمو على المستوى الخلوي والجزيئي لدى الكائنات ذات القرابة البعيدة؛ على سبيل المثال، يعد الاستخدام الواسع النطاق لتركيبات جينات هوكس، ونفس العائلات القليلة من جزيئات الإشارات البروتينية، أمثلةً ممتازة لهذا الحفظ. كانت أوجُه التماثل هذه في الآليات الجزيئية هي التي جعلت دراسة علم الأحياء النمائي مثيرة





شكل ١١-٢: تعديل الأقواس الخيشومية إلى فكوك خلال التطور.

جدًّا في الأعوام الأخيرة؛ وهي تعني أن الاكتشافات الجينية في أحد الحيوانات لها تبعات مهمة على فهم النمو في حيوانات أخرى. ويبدو أنه عند تطور آلية مفيدة للنمو، فإنه يتم الحفاظ عليها وإعادة استخدامها في حيوانات مختلفة اختلافًا كبيرًا، وفي أوقات وأماكن مختلفة لنفس الكائن الحي. توجد جزيئات الإشارة بالفعل في حيوانات بسيطة متعددة الخلايا مثل الهيدرا، الذي ظهر في وقت مبكر من التطور الحيواني.

أكبر مجموعة حيوانية هي «ثنائيات التناظر»، التي تشمل الفقاريات والمفصليات مثل الحشرات والقشريات. كل هذه الكائنات لديها تناظر ثنائي بطول محور الجسم الأساسي على الأقل في بعض مراحل النمو، ولها نمط مميز لتعبيرات جينات هوكس. يمثل الأصل السلفي للحيوانات مشكلةً صعبة، ولكن سوف أقترح آلية محتملة أدت لظهوره. لا بد أن آخر سلف مشترك لثنائيات التناظر كان كائنًا شديد التعقيد، يمتلك معظم مسارات جينات النمو التي تستخدمها الحيوانات الموجودة بالفعل. يتكهَّن البعض بأن هذا السلف عاش قبل نحو ٦٠٠ مليون عام مضى، وكان لديه حيوان منوي ذو سوط، وكان ينمو من خلال عملية تكوُّن المعيدة، وكانت لديه طبقات خلايا جنسية متعددة، وجهازٌ عصبي-عضلي وآخر حِسِّيٌّ، ومَحاور جسم ثابتة. يوجد الآن حيوان واحد بدائي بسيط جدًّا يعيش حياة بحرية طليقة، يدعى «الصُّفيِّح»، قد يكون أقرب إلى الأصل. إنه يتكون من طبقتين فقط من الخلايا، التي تكوِّن قرصًا مسطحًا من دون مِعًى، ولديه أربعة أنواع فقط من الخلايا المختلفة. وهو يتكاثر أساسًا عن طريق الانشطار، ومع ذلك، وتمشيًا مع جينومات الحيوانات الأخرى، فلدى الصُّفيِّح ١١٥٠٠ جين مشفِّر للبروتينات، وهذه الجينات تشفر مجموعة غنية من عوامل النَّسخ وبروتينات الإشارات، بعض منها مماثلة لتلك التي في الفقاريات.

من الآليات العامة المهمة في التغير التطوري كلٌّ من ازدواج الجينات والاختلاف. يزوِّد ازدواج الجين — الذي يُمْكنه أن يَحدث بواسطة مجموعة متنوعة من الآليات أثناء مضاعفة الدنا — الجنينَ بنسخة إضافية من الجين، وهذه النسخة الإضافية يمكنها أن تختلف من حيث كلٍّ من تتابُع تشفيرها والمناطق التنظيمية؛ ومن ثَمَّ فهي تغيِّر نمط التعبير الخاص بها؛ وأهداف البروتين المرغوبة لها، دون حرمان الكائن الحي من وظيفة الجين الأصلي. وتعتبر عملية ازدواج الجينات أساسية في تطوير بروتينات جديدة وأنماط جديدة للتعبير الجيني؛ ومن الواضح، على سبيل المثال، أن الهيموجلوبينات المختلفة في الإنسان نشأت نتيجةً للازدواج الجيني. تعدُّ تركيبات جينات هوكس أحدَ أوضح الأمثلة على أهمية ازدواج الجينات في التطور النمائي. ولقد نشأت جينات هوكس أيضًا عن طريق ازدواج جين مفرد سلفي. توجد أبسط تركيبات جينات هوكس في الفقاريات وتشكِّل عددًا صغيرًا من الجينات المرتبطة بالتتابع والمحمولة على كروموسوم واحد. عادة ما يكون لدى الفقاريات أربع مجموعات من جينات هوكس، محمولة على أربعة كروموسومات مختلفة؛ مما يقترح حدوث دورتين من الازدواجية المجملة

لمركَّب جين هوكس سلفي؛ وذلك تمشيًا مع الفكرة المقبولة على وجه العموم القائلة بأن الازدواجية على نطاق واسع للجينوم قد حدثت أثناء تطور الفقاريات. كانت الفائدة من الازدواجية هي امتلاكَ الجنين عددًا أكثر من جينات هوكس للتحكُّم في الأهداف المرغوبة؛ وبذلك يمكنه أن يُنشئ جسمًا أكثر تعقيدًا. يختلف عدد الفقرات الموجود في منطقة معينة اختلافًا واسعًا بين طوائف الفقاريات المختلفة؛ فجميع الثدييات، باستثناء قلة نادرة، تمتلك ٧ فقرات عنقية، بينما يمكن للطيور أن تمتلك من ١٣ إلى ١٥ فقرة. كيف نشأ هذا الاختلاف؟ تبيِّن المقارنة بين الفأر والفرخ أن نطاقات تعبير جين هوكس قد تحوَّلت بالتوازي مع التغير في عدد الفقرات في المناطق المختلفة. لدى الثعابين مئاتٌ من الفقرات المتماثلة في عمودها الفقري. وجينات هوكس التي يتم التعبير عنها في المنطقة الصدرية في الفقاريات الرباعية الأطراف يتم التعبير عنها على طول معظم الجسم في جنين ثعبان الأصلة. ويُعتقد أن هذا التوسع في مجالات التعبير عن جينات هوكس يرتبط بالتوسع في الفقرات حاملة الضلوع وفقدان الأطراف الأمامية خلال تطور الثعابين.

تقدِّم لنا زوائد المفصليات توضيحًا جيدًا لتطور جينات هوكس في التحديد الموضعي. تملك حفريات الحشرات أنماطًا عديدة مختلفة من حيث مواضع وأعداد الزوائد الزوجية لديها؛ في الأساس الأرجل والأجنحة. توجد لدى بعض حفريات الحشرات أرجل على كلِّ قطعة من الجسم، بينما تكون لدى البعض الآخر أرجل في منطقة صدرية مميزة فقط، ويقترح هذا أن هناك إمكانية نمو زوائد في كل قطعة جسدية، حتى في الذباب، ويتم حجبها في بطن الذباب بواسطة جينات هوكس؛ لذلك يبدو من المرجَّح أن سلف المفصليات الذي تطورت عنه الحشرات كان لديه زوائد على جميع القطع الجسدية. يمكن لجينات هوكس أيضًا أن تحدد طبيعة الزائدة، وقد رأينا كيف حوَّلت الطفرة الأرجل إلى بِنية تشبه قرونَ الاستشعار؛ وتحويل قرن الاستشعار إلى رِجْل.

يوجد لدى البرمائيات والزواحف والطيور والثدييات أطراف، بينما لدى الأسماك زعانف. تطورت أطراف أول فقاريات برية من الزعانف الصدرية لأسلافها الشبيهة بالأسماك، ولكن لا تزال الكيفية التي تطورت بها الزعانف أقلَّ وضوحًا. ومع ذلك، استخدم نمو هذه الزوائد جزيئات إشارة مثل القنفذ سونيك وعوامل نَسخ مثل بروتينات هوكس، التي كانت تُستخدم بالفعل في تنميط الجسم. ويقترح السجل الأحفوري أن الانتقال من الزعانف إلى الأطراف حدث في العصر الديفوني قبل حوالي ٤٠٠ إلى ٣٦٠ مليون عام مضت، عندما انتقلت أسلاف الأسماك التي كانت تعيش في المياه الضحلة

إلى الأرض. ربما تكون العناصر الهيكلية القريبة للزعانف السلفية مرتبطة بالعضد والكُعْبُرة والزند في الطرف، وأوضح التحليل الحديث لأحفورة السمكة «بانديريكثيز» أن المنطقة البعيدة لزعنفتها الصدرية تحتوي على عناصر هيكلية منفصلة؛ ومن ثم قد لا تكون الأصابع ابتكارًا تطوريًّا جديدًا.

من أجل تفهُّم كيفية تحوُّل الزعنفة إلى طرف، درس الباحثون سمكة حديثة — هي سمكة الزرد — وفيها يمكن تتبع نمو الزعنفة بالتفصيل ويمكن تحديد الجينات المشترِكة في عملية النمو. تكون براعم الزعانف في جنين سمك الزرد مماثلةً في البداية لبراعم الأطراف في الفقاريات، ولكن سرعان ما تنشأ اختلافات مهمة خلال النمو. مثلما يحدث في البرعم الطرفي للفقاريات، يتم التعبير عن جين قنفذ سونيك المحوري عند الحافة الخلفية لزعنفة سمك الزرد، ويكون نمط تعبير جينات هوكس دي Hoxd وهوكس إيه Hoxa مماثلًا لتعبيرهما في الفقاريات. يكون الاختلاف الرئيسي بين نمو الزعنفة والطرف في العناصر الهيكلية البعيدة؛ إذ تنمو طية زعنفية عند النهاية البعيدة للبرعم في سمكة الزرد؛ وكذلك تتكون أشعة زعنفية دقيقة — وليس أصابع — بداخلها.

يرجع التنوع الواسع في التخصصات التشريحية التي تطورت في أطراف الثدييات إلى التغيرات في كلٍّ من أنماط الأطراف وفي النمو التفاضلي لأجزاء الأطراف خلال مرحلة النمو الجنيني، لكن مع الحفاظ على النمط الأساسي للعناصر الهيكلية. يُعتبر هذا مثالًا ممتازًا لنمطية العناصر الهيكلية، وإذا قارن المرء بين الطرف الأمامي لخفاش والطرف الأمامي لحصان، يمكنه رؤية أنه برغم أن الاثنين يحتفظان بالنمط الأساسي لعظام الطرف، فقد تم تعديل كلٍّ منهما للقيام بوظيفة متخصصة. في الخفاش، تكيَّف الطرف للطيران واستطالت الأصابع بدرجة كبيرة لتدعم الجناح الغشائي. ولأن البِنى الفردية، مثل العظام، يمكنها النمو بمعدلات مختلفة، فإن الشكل الكليَّ للكائن الحي يمكن أن يتغير بصورة كبيرة أثناء التطور عن طريق تغيرات قابلة للتوريث خلال فترة النمو، وهي التي تؤدي أيضًا إلى زيادة في الحجم الكلي للكائن الحي. في الحصان، على سبيل المثال، نمت الأصبع الوسطى لقدم الحصان السلف بصورة أسرع من أصابع القدم على كلا الجانبين، بحيث في النهاية أصبح أطولَ من الأصابع الجانبية. ومع مواصلة الأحصنة الزيادة في الحجم الكلي أثناء التطور، نتج عن هذا التضاربِ في معدل النمو أن الأصابع الجانبية الأصغر نسبيًّا لم تَعد تلمس الأرض بسبب الطول الفائق للأصبع الوسطى. وفي مرحلة لاحقة من التطور، أصبحت الأصابع الجانبية — الزائدة — أصغر وأصغر في الحجم.

طوَّرت حيوانات عِدةٌ أشكالًا يَرَقية تكون لها ميزة عندما يتعلق الأمر بالانتشار والتغذية، ثم بعد ذلك تخضع لتغير جذري في الشكل — التحول — كي تصل إلى مرحلة البلوغ. جوهر النمو هو التغير التدريجي، ولكن خلال عملية التحول لا توجد استمرارية تدريجية بين اليرقة والكائن البالغ. ومع ذلك يكون التحول منطقيًّا من المنظور التطوري إذا افترضنا أن جميع الأشكال اليرقية تطورت عن طريق إدراج المرحلة اليرقية في البرنامج النمائي الموجود سابقًا لحيوانٍ ينمو بطريقة مباشرة. في كثير من الفقاريات، تشبه اليرقة مبدئيًّا مرحلة المُعيدة المتأخرة، التي كان يمكنها أن تنشئ الشكل اليرقي الذي يسبح بمهارة. يعيد التحول اليرقة إلى البرنامج النمائي الأصلي مجددًا.

يمكن للتطور أيضًا أن يكيِّف نفس البروتينات لأغراض متباينة تمامًا. تتكون عدسات عين الأخطبوط والحبَّار والفقاريات من خلايا معبأة ببروتينات الكريستالين، التي تعطي العدسة شفافيتها. كان من المعتقد أن الكريستالين يوجد فقط في العدسات، وأنه تطور خِصِّيصَى لهذه الوظيفة، ولكن الأبحاث الحديثة أشارت إلى أنها بروتينات مختارة لهذا الغرض وليست متخصصة من الناحية البنائية لوظيفة العدسة، وهي تعمل بمنزلة إنزيمات في سياقات أخرى. تعطي هذه الأمثلة دليلًا على وجود علاقة رئيسية بين التطور والنمو؛ أي التغير التدريجي لجزءٍ ما إلى شكل مختلف. ومع ذلك، ففي العديد من الحالات لا نفهم كيف كانت الأشكال الوسيطة قادرة على التكيُّف ومنحت الحيوان ميزةً انتخابية. تدبَّرْ، على سبيل المثال، الأشكالَ الوسيطة في التحول من أول قوس خيشومية إلى الفكوك؛ ماذا كانت الميزة التكيفية؟ تطورت أجنحة الحشرات من أجزاء استُخدمت للحصول على الأكسجين من الماء، ماذا كانت ميزتها المبدئية إذن عندما غادرت الحشراتُ الماءَ؟ نحن لا نعلم، وبسبب مرور الوقت وجهلنا الحالي بالبيئة التي عاشت فيها الكائنات الحية القديمة قد لا نعرف أبدًا.

إذا كانت الحيوانات المتعددة الخلايا قد تطورت منذ نحو ٦٠٠ مليون عام مضت، يبقى السؤال المُلِح هو: كيف تطورت من سلف وحيد الخلية؟ ما الذي كان يجب اختراعه للانتقال من خلية مفردة إلى التعدد الخلوي؟ كيف تطور النمو الجنيني من بويضة؟ إن المطلب الأساسي للنمو الجنيني، كما رأينا، هو وجود برنامج للنشاط الجيني والتمايز الخلوي وحركة الخلية والتماسك. وفي ضوءِ ما تتسم به الكائنات الحية الوحيدة الخلية

الحديثة من امتلاكها نواةً وأجسامًا سِبحية، فإن السلف الوحيد الخلية للكائنات لا بد أنه كان لديه كل هذه الصفات في صورة بدائية، وتعيَّن ابتكار قلة من الأشياء الجديدة وحسب. أحد الاحتمالات، المبنية على تخمين جامح، يقضي بأن الطفرات أسفرت عن ذرية لكائن وحيد الخلية لم تنفصل بعد الانقسام الخلوي؛ مما أدى إلى مستعمرة ضعيفة التماسك تتكون من خلايا متماثلة، كانت في بعض الأحيان تتجزأ مكونةً «أفرادًا» جددًا. ربما كانت إحدى مميزات المستعمرة في الأصل أنه عند نقص الغذاء، كان بإمكان الخلايا أن يأكل بعضها بعضًا، وبهذه الطريقة تظل المستعمرة على قيد الحياة. ربما كان هذا أصلَ التعدد الخلوي، وأن البويضة تطورت لاحقًا عندما تغذَّتِ الخلية على خلايا أخرى؛ ففي الإسفنجيات الحديثة، على سبيل المثال، تلتهم البويضة الخلايا المجاورة. وبمجرد تطور التعدد الخلوي، فُتح الباب لكلِّ أنواع الاحتمالات الجديدة، مثل تخصص الخلايا لأداء وظائف مختلفة. كانت هناك أيضًا ميزة تمثَّلت في أن كل الخلايا في الجنين لها نفس الجينات، وهذا جعل التعاون وتبادل الإشارات أمرًا ممكنًا.

ليس من المعروف أيضًا كيف تطور تكوُّن المُعيدة، ولكن ليس من المستبعد الأخذ في الاعتبار بسيناريو نفترض فيه أن كرةً مجوفة من الخلايا — تمثِّل السلف المشترك لكل الحيوانات المتعددة الخلايا — قد غيَّرت شكلها للمساعدة في التغذية. هذا السلف ربما، على سبيل المثال، يكون قد استقرَّ على قاع المحيط، يلتهم جزيئات الطعام عن طريق البلعمة. وربما أدى تكون انغلاف صغير في جدار الجسم إلى تعزيز عملية التغذية عن طريق تكوين مِعًى بدائية. يمكن أن تكون حركة الأهداب قد أزاحت جزيئات الطعام بكفاءة عالية نحو هذه المنطقة؛ حيث كان بالإمكان الْتِقاطها بواسطة الخلايا. وبمجرد تكوُّن الانغلاف، ليس من الصعب جدًّا تصور كيفية امتداده في نهاية المطاف داخل الكرة كلها، والْتحامه بالجانب الآخر، وتكوين مِعًى متصلة، وهي التي ستكون الأدمة الباطنة. في مرحلة لاحقة من التطور، من شأن الخلايا التي هاجرت في الداخل بين المِعى والظهارة الخارجية أن تُنشئ الأدمة الوسطى. يعد تكوُّن المُعيدة مثالًا جيدًا للتغيرات النمائية أثناء التطور. ورغم أنه يوجد تشابهٌ كبير في عملية تكوُّن المُعيدة في العديد من الحيوانات المختلفة، توجد أيضًا اختلافات مهمة. ولكن لا تزال الكيفية التي تطورت بها هذه الاختلافات وماهية الطبيعة التكيُّفية للأشكال الوسيطة أمورًا غير معلومة.

وأخيرًا، يمكننا التفكير في تطور فهمنا لعلم الأحياء النمائي. لقد حدث تقدم مثير للإعجاب في هذا المجال، ولكن نتيجةً لتعقيد الخلايا — بكلٍّ ما تحويه من بروتينات وجزيئات أخرى متفاعلة — ما زال هناك الكثير لنتعلمه. ومن المرجح أنه في غضون الخمسين سنةً القادمة، في ضوء معرفتنا بالجينات والبِنية الخاصة بأي بويضة مخصبة، سيكون من الممكن حسابُ تفاصيلِ نمو ذلك الكائن الحي بكفاءة ومعرفةُ ما سيكون عليه الفرد البالغ.

مسرد المصطلحات

أديم ظاهر: مجموعة من الخلايا في أجنَّة الفأر والفرخ ينشأ عنها الجنين.

انتحار خلوي: أو موت الخلية المبرمج؛ هو نوع من الموت الخلوي يحدث على نطاق واسع أثناء النمو. خلال موت الخلية المبرمج تُحَث الخلية على الانتحار.

تحوُّل: هو العملية التي تنتقل فيها اليرقة إلى الشكل البالغ، وهي تتضمن عادة تغيرًا جذريًّا في الشكل ونمو أعضاء جديدة، مثل الأجنحة في الفراشات والأطراف في الضفادع.

تخلُّق: العملية المساهمة في إحداث التغيرات في شكل الجنين النامي.

تشكيل الأنماط: العملية التي تكتسب فيها خلايا الجنين النامي هوياتها؛ مما يؤدي إلى نمط مكاني حسن التنظيم.

تعدُّد القدرات: سمة للخلايا الجذعية، مثل خلايا الجنين الجذعية، التي يمكنها أن تُنشئ جميع أنواع الخلايا في الجسم.

تفلُّج: سلسلة من الانقسامات الخلوية السريعة من دون نمو؛ وهي تقسِّم الجنين إلى عدد من الخلايا الصغيرة بعد الإخصاب.

تكوُّن العُصيبة: عملية تحدث في الفقاريات وفيها تُنشئ الأدمة الظاهرة للدماغ المستقبلي والحبل الشوكي — الصفيحة العصبية — طيتين تلتقيان معًا لتكوِّنا الأنبوبَ العصبي.

تكوُّن المُعيدة: عملية تحدث في أجنَّة الحيوانات تنتقل فيها خلايا الأدمة الباطنة والأدمة الوسطى من السطح الخارجي للجنين إلى الداخل؛ حيث ينشأ عنها الأعضاء الداخلية.

تنظيم: قدرة الجنين على النمو بطريقة طبيعية حتى إذا أزيلت منه أجزاء أو أُعيد ترتيبها.

جين: منطقة في الدنا الكروموسومي تُشفِّر أحد البروتينات.

جينات هوكس: جينات تُشفِّر عوامل النسخ المساهمة في عملية التنميط.

حث: عملية تعطي فيها مجموعة من الخلايا إشاراتٍ لمجموعة أخرى من الخلايا؛ وبذلك تؤثر على الطريقة التي سوف تنمو بها.

خلية جذعية: خلية تحتفظ بالقدرة على النمو إلى أكثر من نوع واحد من الخلايا المتمايزة. تنقسم الخلايا الجذعية عدة مرات وتظل إحدى الخليتين الوليدتين خلية جذعية بينما تُنشئ الأخرى نوعًا خلويًّا متمايزًا.

دمغ: عملية يتم بها تعطيل جينات مختلفة أثناء تكوُّن الخلايا الجنسية (البويضة والحيوان المنوي).

دورة الخلية: هي تسلسل للأحداث التي بواسطتها تُضاعِف الخلية نفسَها وتنقسم إلى خليتين.

عوامل نسخ: بروتينات تنظيمية مطلوبة لبدء، أو تنظيم، نَسخ جينٍ ما إلى الرنا. تعمل عوامل النسخ داخل نواة الخلية عن طريق الارتباط بمناطق تنظيمية محددة في الدنا.

قدرة كاملة: هي قدرة الخلية على النمو إلى كائن جديد.

مُحدِث التخلُّق: أي مادة فعالة في تشكيل الأنماط يختلف تركيزها المكاني وتستجيب لها الخلايا بطريقة مختلفة حسب اختلاف تركيز العتبات.

معلومات موضعية: القيمة الموضعية التي تكتسبها الخلايا أثناء تشكيل الأنماط. بعد ذلك تقوم الخلايا بتفسير هذه القيم الموضعية طبقًا لتكوينها الجيني وتاريخها النمائي؛ ومن ثَم تنمو وفقًا لذلك.

نسيج إنشائي: مجموعات من الخلايا غير المتمايزة المنقسمة التي تظل في النهايات النامية للنبات. وينشأ عنه جميع أجزاء النبات الناضج؛ الفروع والأوراق والأزهار والجذور.

قراءات إضافية

Slack, J.M. 2006 *Essential Developmental Biology* 2nd edn. Wiley–Blackwell.

Wolpert, L. and Tickle, C. 2010 *Principles of Development* 4th edn. Oxford University Press.

مصادر الصور

(2) From Kessel, R. G. and Shih, C. Y., *Scanning Electron Microscopy in Biology: A Student's Atlas of Biological Organization* (1974). Reproduced with kind permission from Springer Science + Business Media.

(1–1) After Tjian, R., 'Molecular Machines that control genes', *Scientific American* 272, 54–61 (1995). Image © Dana Burns-Pizer.

(3–4) After Scheres, B. et al, 'Embryonic origin of the Arabidopsis Primary root and root meristem initials,' *Development* 120, 2475–2487 (1994). Adapted with permission.

(7–3) After Bryant, P. J., 'The polar coordinate model goes molecular', *Science* 259, 471–472 (1993). Reprinted with permission from AAAS.

(9–1) From Harrison, R. G. *Organization and Development of the Embryo* (1969). © 1969 Yale University Press.